



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



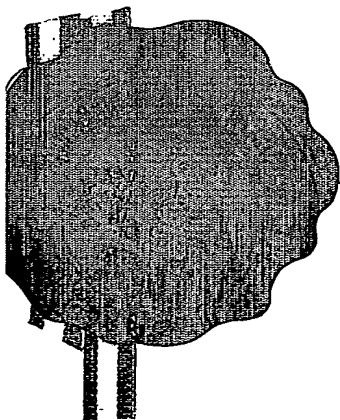
Oficina Española
de Patentes y Marcas

US/04/41970

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302951, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 15 de Diciembre de 2003.

Madrid, 9 de Diciembre de 2004



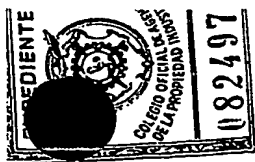
El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

C.G.

CARLOS GARCIA NEGRETE

BEST AVAILABLE COPY



13 DIC. 2000

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200302951

1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION☐ MODELO DE UTILIDAD

2) TIPO DE SOLICITUD:

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD PROVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

MADRID

CÓDIGO

218

5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

Almirall Prodesfarma, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD
ESPAÑOLACÓDIGO PAÍS
ESDNI/CIF
A58869389

CNAE

PYME

6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151

LOCALIDAD Barcelona

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

08022

CÓDIGO PAÍS

ES

CÓDIGO PAÍS

ES

7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

- 1- CRESPO CRESPO
2- PRAT QUIÑONES
3- GUAL ROIG
4- CASTRO PALOMINO LARIA

MARIA ISABEL
MARIA
SILVIA
JULIO CESAR

NACIONALIDAD
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ALEMANA

CÓDIGO
ES
ES
ES
DE

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL☐ CONTRATO☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

4-AMINOPYRIMIDINAS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ADENOSINA

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI ☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENÉSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ALFONSO DIEZ DE RIVERA ELZABURU (578(9)) Colegiado número 397

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 111☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 23☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:☒ RESUMEN☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ALFONSO DIEZ DE RIVERA ELZABURU
POR INTERCOMUNICACIÓN

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión;
para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el
BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200302951

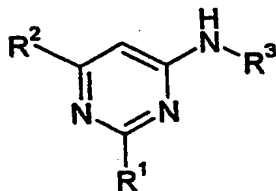
FECHA DE PRESENTACIÓN

15 Diciembre 2003

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

4-aminopiridinas como antagonistas de adenosina de la fórmula,



(I)

en la que R^1 , R^2 , y R^3 tienen el significado indicado en la parte descriptiva. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores de adenosina.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
P200302951

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

15 Diciembre 2003

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(71) SOLICITANTE (S) Almirall Prodesfarma, S. A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona, España

NACIONALIDAD Española

(72) INVENTOR (ES) 1) MARIA ISABEL CRESPO CRESPO, 2) MARIA PRAT QUIÑONES, 3) SILVIA GUAL ROIG, 4) JULIO CESAR CASTRO PALOMINO LARIA

(51) Int. Cl.

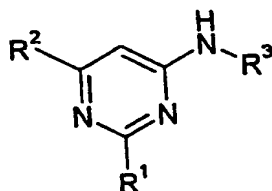
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

" 4 - AMINOPYRIMIDINAS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ADENOSINA "

(57) RESUMEN

4-aminopiridinas como antagonistas de adenosina de la fórmula.



(I)

en la que R¹, R², y R³ tienen el significado indicado en la parte descriptiva. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores de adenosina.

4-AMINOPYRIMIDINAS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ADENOSINA

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de receptores de adenosina, en particular antagonistas del subtipo A_{2A} de receptor de adenosina, al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades y trastornos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores de adenosina, en particular enfermedades y trastornos del sistema nervioso central susceptibles de mejorar mediante el uso de antagonistas de los receptores A_{2A} de la adenosina, más específicamente trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, y la disquinesia y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Los efectos de la adenosina están mediados a través de al menos cuatro receptores de membrana específicos que se clasifican como receptores A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃ y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Los receptores A₁, y A₃ disminuyen los niveles de cAMP celular mediante su acoplamiento a las proteínas G_i que inhiben la adenilato ciclasa. En contraste, los receptores A_{2A}, y A_{2B} se acoplan a las proteínas G_s que activan la adenilato ciclasa e incrementan los niveles de cAMP intracelular. A través de dichos receptores, la adenosina regula un amplio abanico de funciones fisiológicas.

Así, en el sistema cardiovascular la activación de los receptores A₁ protege a los tejidos cardíacos de los efectos de la isquemia y la hipoxia. Un efecto protector similar se produce mediante el antagonismo de los receptores A_{2A} que mejora las respuestas adrenérgicas inducidas por los receptores A₁ y puede ser de utilidad en el tratamiento de la isquemia aguda de miocardio y de las arritmias supraventriculares (Norton GR et al. *Am J Physiol.* 1999; 276(2 Pt2):H341-9; Auchampach JA, Bolli R. *Am J Physiol.* 1999; 276(3 Pt 2):H1113-6). Además, los receptores de adenosina del subtipo A_{2B} (Feoktistov, I. et al. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) parecen estar involucrados en el control del tono vascular y en la regulación del crecimiento del músculo liso vascular.

En el riñón, la adenosina ejerce una acción bifásica, induciendo vasodilatación a altas concentraciones y vasoconstricción a bajas concentraciones. Por ello, la adenosina juega un papel en la patogénesis de algunas formas de fallo renal agudo que pueden ser mejoradas por antagonismo de los receptores A₁ (Costello-Boerrigter LC, et al. *Med Clin*

North Am. 2003 Mar; 87(2): 475-91; Gottlieb SS., Drugs 2001; 61(10): 1387-93).

La adenosina también está involucrada en la fisiopatología del sistema inmune. Puede inducir degranulación de los mastocitos humanos a través de los receptores A_{2b} y/o A_3 . Por ello los antagonistas de los receptores A_{2b} y/o A_3 previenen la degranulación de los mastocitos y son, como consecuencia, útiles en el tratamiento, prevención y supresión de las enfermedades inducidas por la activación de los receptores A_{2b} y/o A_3 y por la degranulación de los mastocitos. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, asma, daños de reperfusión miocárdial, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis por escleroderma, otras enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias intestinales.

Además, en el sistema respiratorio la adenosina induce broncoconstricción, modula la inflamación de las vías respiratorias y promueve la quimiotaxis de los neutrófilos. Por ello, los antagonistas de adenosina serían particularmente útiles en el tratamiento del asma.

En el sistema gastrointestinal y metabólico, los receptores del subtipo A_{2B} (Feoktistov, I. et al. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) parecen estar involucrados en la regulación de la producción de glucosa hepática, en la modulación del tono intestinal así como en la secreción intestinal. Por ello, los antagonistas de receptores A_{2B} pueden también ser útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad.

En el sistema nervioso central la adenosina es un potente neuromodulador endógeno que controla la liberación presináptica de muchos neurotransmisores y que por ello está involucrada en la función motora, el sueño, la ansiedad, el dolor y la actividad psicomotora. Todos los subtipos de receptores de adenosina están presentes en el cerebro, estando los receptores A_1 y A_{2A} distribuidos selectivamente. Los primeros se encuentran predominantemente en el hipocampo y el córtex, mientras que los segundos se encuentran principalmente en el striatum. Los receptores A_{2A} de la adenosina modulan la liberación de GABA en el striatum, lo que posiblemente regula la actividad de las interneuronas espinosas.

Por ello, los antagonistas de receptores A_{2A} pueden ser un tratamiento útil de los trastornos neurodegenerativos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson y

la enfermedad de Huntington (Truite P, et al. *J. Expert Opin Investig Drugs*. 2003; 12: 1335-52; Popoli P. et al. *J. Neurosci*. 2002; 22:196775), distonias tales como el el
síndrome de las piernas inquietas (Happe S, et al. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 82-6) y
disquinesias tales como las causadas por el uso prolongado de medicamentos
5 neurolépticos y/o dopaminérgicos (Jenner P. *J. Neurol*. 2000; 247 Suppl. 2: 1143-50).

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson los antagonistas A_{2A} pueden ser
útiles no solamente en monoterapia sino también administrados en combinación con L-
DOPA y/o uno o más de los siguientes medicamentos: antagonistas de la dopamina,
10 inhibidores de la dopamina decarboxilasa, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa e
inhibidores de la monoamino oxidasa.

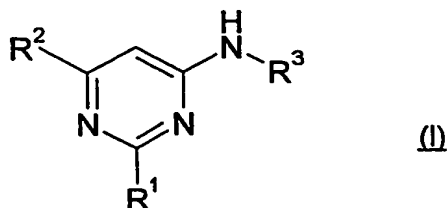
Adicionalmente, los antagonistas A_{2A} pueden tener potencial terapéutico como
neuroprotectores (Stone TW. Et al. *Drug Dev. Res*. 2001; 52: 323-330) y en el tratamiento
15 de los trastornos del sueño (Dunwiddie TV et al., *Ann. Rev. Neurosci*. 2001; 24: 31-55).

Ahora se ha descubierto que ciertos derivados de 4-aminopirimidina son nuevos
antagonistas potentes y selectivos del receptor de adenosina A_{2A} y se pueden usar, por lo
tanto, en el tratamiento o prevención de enfermedades susceptibles de mejora por
20 antagonismo del receptor A_{2A} de la adenosina.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para
preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una
cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un
25 medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por
antagonismo de un receptor de adenosina, en particular por antagonismo del receptor
 A_{2A} de adenosina, procedimientos de tratamiento de afecciones patológicas o
enfermedades que pueden mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina, en
particular por antagonismo del receptor A_{2A} de adenosina que comprende la
30 administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento
y combinaciones de dichos compuestos con uno o más de los siguientes medicamentos:
L-DOPA antagonistas de la dopamina, inhibidores de la dopamina decarboxilasa,
inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa e inhibidores de la monoamino oxidasa.

35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-

aminopirimidina de fórmula (I))

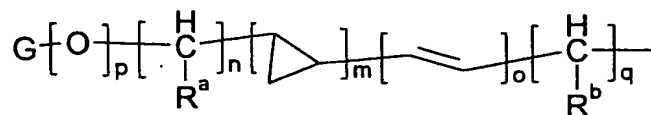


en la que

R^1 y R^2 representan, independientemente, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, -SH, alquiltio inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, ciano, -NR'R'', -CO₂R', en las que R' y R'' representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cíclico;

R^3 representa un grupo seleccionado entre -COR⁴, -CON(R⁴)R⁵, -COOR⁴ y -R⁴, en los que R⁴ representa un grupo seleccionado entre:

- átomos de hidrógeno,
- un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcóxialquilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo y nitrilo;
- un grupo de fórmula:



en la que:

m, o y p son, independientemente, 0 o 1;

n y q se seleccionan, independientemente, entre enteros de 0 a 6;

R^a y R^b son, independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

G es un grupo seleccionado entre grupos cicloalquilo, arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos

alquilo inferior, cicloalquilo, haloalquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo y nitrilo;

5 y R⁵ representará un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, cicloalquilo o bencilo; o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado que está sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo inferior, cicloalquilo o bencilo;

10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
con la condición de que el compuesto no sea 2,6-dipiridin-4-ilpirimidin-4-amina.

Otros aspectos de la presente invención son: a) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos, b) el uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades que pueden mejorar por 15 antagonismo de un receptor de adenosina, en particular por antagonismo del receptor A_{2A} de adenosina, c) procedimientos de tratamiento de enfermedades que pueden mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina, en particular por antagonismo del receptor A_{2A} de adenosina; comprendiendo dichos procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento y (e) 20 combinaciones de dichos compuestos con uno o más de los siguientes medicamentos: L-DOPA antagonistas de la dopamina, inhibidores de la dopamina decarboxilasa, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa e inhibidores de la monoamino oxidasa.

25 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilo inferior incluye radicales lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e *iso*-hexilo.

35 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alcoxi inferior incluye radicales que contienen el grupo oxi, lineales o ramificados, sustituidos

opcionalmente, que tienen cada uno partes alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquiltio inferior incluye radicales que contienen radicales alquilo sustituidos opcionalmente, lineales o ramificados de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los radicales alquiltio preferidos, sustituidos opcionalmente, incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio, *t*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxipropiltio.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo cíclico incluye, a menos que se especifique otra cosa, radicales carbocíclicos y heterocíclicos. Los radicales cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los radicales carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo radicales cicloalquilo. Los radicales heterocíclicos incluyen también radicales heteroarilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo aromático incluye, típicamente, un sistema de anillo aromático de 5 a 14 miembros, como por ejemplo un anillo de 5 o 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cuando no hay heteroátomos presentes, el radical se denomina radical arilo y cuando hay presente al menos un heteroátomo, se denomina radical heteroarilo. El radical aromático puede ser monocíclico o policíclico, como por ejemplo fenilo o naftilo. Cuando un radical o resto aromático lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical arilo incluye, típicamente, un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico como por ejemplo fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. El preferido es fenilo. Cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical heteroarilo incluye, típicamente, un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende, al menos, un anillo heteroaromático y que contiene, al menos, un heteroátomos
5 seleccionado entre O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados, conteniendo al menos uno anillo un heteroátomo.

Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo,
10 benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Los radicales preferidos son tienilo, furanilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

15 Cuando un radical heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención
20 están "sustituidos opcionalmente". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar insustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos insustituidos están sustituidos por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando hay presentes dos
25 o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o flúor. El término halo, cuando se usa como
30 prefijo tiene el mismo significado.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término sal farmacéuticamente aceptable engloba sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por
35 ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico

y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio y metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico, como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es, preferiblemente, un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoracetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoracetato o metanosulfonato.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, se forma un N-óxido a partir de aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

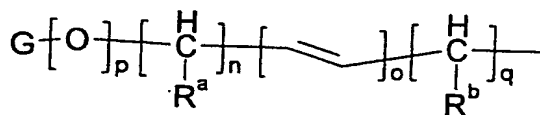
Según una realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos furilo, tienilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos pirazolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, imidazolilo y triazolilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos pirazolilo, furilo, tiazolilo, piridilo, tienilo y triazolilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

Aún según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^4 representa un grupo seleccionado entre:

- átomos de hidrógeno,
- un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno;
- un grupo de fórmula:



en la que:

o y p son, independientemente, 0 o 1;

n y q se seleccionan, independientemente, entre enteros de 0 a 6;

R^a y R^b son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

G es un grupo seleccionado entre grupos cicloalquilo, arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos alcoxi inferior;

y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

Aún según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^4 representa un grupo seleccionado entre:

- átomos de hidrógeno,
 - un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno;
 - un grupo seleccionado entre grupos cicloalquilalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, fenoxialquilo y heteroariloxialquilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos alcoxi inferior;
- and R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

Aún según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ es un grupo 2-furilo y R² es un grupo pirazolilo que está sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo inferior.

Compuestos particulares individuales de la invención incluyen:

2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]isobutiramida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]tert-butiramida

[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico

[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclobutanocarboxílico

[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclohexanocarboxílico

3-Ciclopentil-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)-acetamida

2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenil-propionamida

[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido E-2-fenilciclopropanocarboxílico

3,3,3-Trifluoro-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-metil-3-fenilpropionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi-propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)-propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) acetamida

E-3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acrilamida

- 2-(Furan-2-il)-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]isobutiramida
5 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]terc-butiramida
[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]amida del ácido
ciclopropanocarboxílico
3-Ciclopentil-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida
10 2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-
il]acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenil-propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida
3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-
15 il]propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
20 N-[2-(Furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il] propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il] propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(3- trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
25 2-(Furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il amina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(Furan-2-il)-6-[[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[2-(Furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
30 3,3,3-Trifluoro-N-[2-(furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]-propionamida
2-(5-Bromofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(5-Bromofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(5-Clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(5-Clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
35 2-(5-Metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

- N-[2-(5-Metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[2-(Furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]amida
6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina
5 N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
3-Ciclopentil-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
3-Fenil-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
3,3,3-Trifluoro-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
10 3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il) pirimidin-4-il]propionamida
3-Fenoxi-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il) acetamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) propionamida
E-3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il) pirimidin-4-il]acrilamida
15 6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] acetamida
N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida
2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
20 N-[2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
3,3,3-Trifluoro-N-[2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[2-(3-Metiltiofen-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
25 N-[6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
3,3,3-Trifluoro-N-[6-(furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
30 N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida
6-(Furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
35 2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina

- N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida.
2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
5 2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida
2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida
10 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(3-Metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3-metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
15 N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] propionamida
20 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida
2-(Piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
3,3,3-Trifluoro-N-[2-(piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
25 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina
6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-ilamina
30 N-[6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(4-Fluorofenil)-N-[6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il] acetamida
N-(Ciclopropilmetil)-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
(2R)-2-[[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
3-[[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
35 N-[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina

- 2-(2-Furil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]pirimidin-4-amina
5 2-(2-Furil)-N-(3-fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-N-[3-(imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
N-(Ciclopropilmetil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
(2R)-2-[[6-(Pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
3-[[6-(Pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
10 N-(2-Aminoetil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-il]amina
N-[2-(4-Metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
6-(Pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
6-(Pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
15 N-(3-Fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
N-[3-(Imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
Etil 6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-ilcarbamato
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(2-fenil-ciclopropil)urea
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-propilurea
20 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-isopropilurea
1-Ciclopentil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(4-metoxi-fenil)urea
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenetilurea
1-Bencil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea
25
- De excepcional interés son:
- 2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]terc-butiramida
30 N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)-acetamida
2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
3,3,3-Trifluoro-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)-propionamida
N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) acetamida
35 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] terc-butiramida

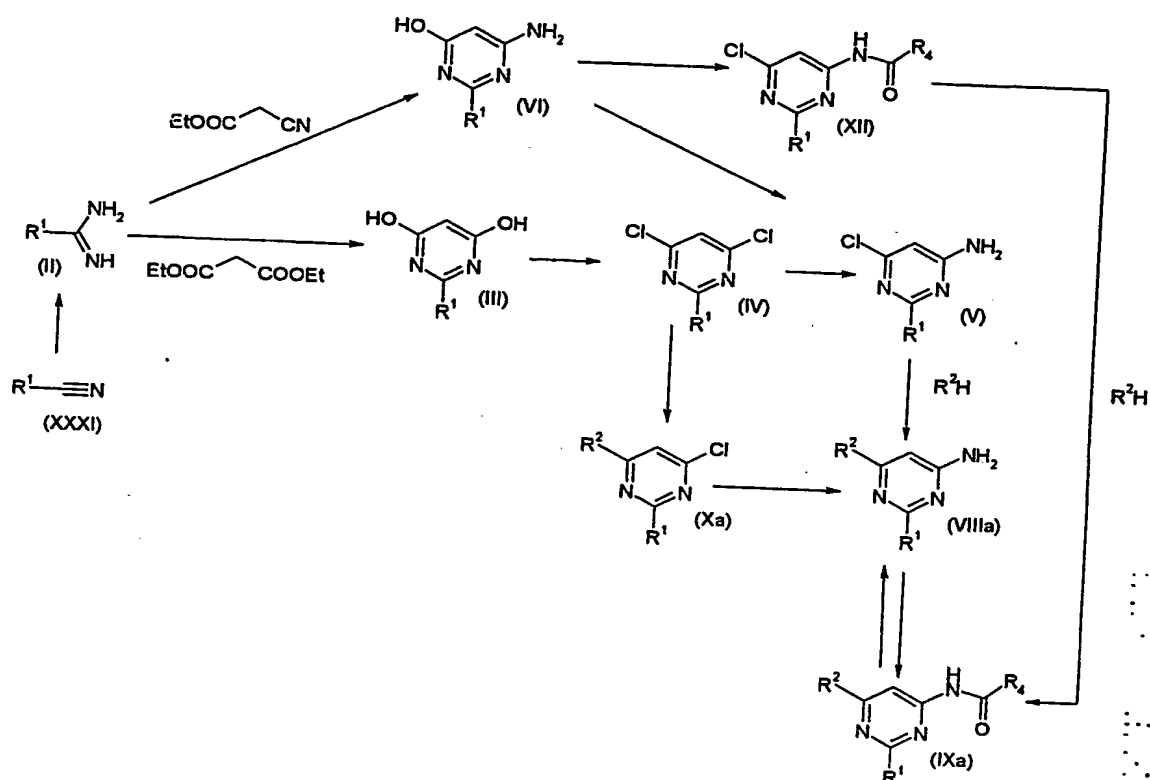
3-Ciclopentil-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida
2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida

5 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenil propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(3- trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante alguno de los procedimientos descritos a continuación.

15 Los compuestos de fórmula (I) y en particular los de fórmulas (VIIIa) o (IXa) en los que R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono y R² es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de nitrógeno, se pueden obtener según se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



5 Las carboxiamidinas de fórmula (II), en las que R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al grupo carboxiamidina mediante un átomo de carbono, se pueden obtener haciendo reaccionar un nitrilo de fórmula (XXXI) con trimetilaluminio y cloruro de amonio, en un disolvente como por ejemplo benceno, tolueno o xileno, a una temperatura de 80° a 120°. Se pueden obtener también por reacción de un nitrilo de fórmula (XXXI) con metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, seguido de reacción con cloruro de amonio a la misma temperatura.

10 Las carboxiamidinas de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con malonato de dietilo en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico o tetrahidrofurano, en presencia de una base, como por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico o *tert*-butóxido potásico y a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente dando los pirimidina-4,6-dioles de fórmula (III).

20 Los pirimidina-4,6-dioles resultantes de fórmula (III) se pueden hacer reaccionar con un agente clorante, como por ejemplo oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo o

una mezcla de los mismos, en un disolvente como por ejemplo oxiclورو de fósforo, benceno o tolueno, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente dando los compuestos 4,6-dicloropirimidina de fórmula (IV). Opcionalmente, puede ser necesaria la presencia de una base, como por ejemplo dimetilaminoanilina, trietilamina o diisopropil-etilamina, en esta etapa de la reacción.

La reacción de los compuestos 4,6-dicloropirimidina de fórmula (IV) con hidróxido de amonio en un disolvente, como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de 80° a 140° produce las 6-cloropirimidin-4-aminas de fórmula (V).

Las 6-cloropirimidin-4-aminas resultantes de fórmula (V) se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula R^2-H en el que R^2 es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al grupo carboxiamidina mediante un átomo de nitrógeno, dando los compuestos de fórmula (VIIIa), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la invención. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base, como por ejemplo hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, a una temperatura de 60° a 140°C.

20

Los compuestos de fórmula (VIIIa) se pueden acilar mediante un cloruro ácido y una base, como por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o piridina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente dando los compuestos de fórmula (IXa), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la invención. Los compuestos de fórmula (IXa) se pueden preparar también por reacción de la amina (VIIIa) con un anhídrido, a una temperatura de 80° a 160°C.

Los compuestos 4,6-dicloropirimidina de fórmula (IV) se pueden transformar también en las 4-cloropirimidinas de fórmula (Xa) por reacción con un compuesto de fórmula R^2-H en el que R^2 es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al grupo carboxiamidina mediante un átomo de nitrógeno. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base, como por ejemplo hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, a una temperatura de 60° a 140°C.

35

Las 4-cloropirimidinas resultantes de fórmula (Xa) se pueden transformar entonces en los compuestos de fórmula (VIIIa) según la invención por reacción con hidróxido de amonio en un disolvente, como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de 80°C a 140°C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIIIa) según la invención se pueden obtener también a partir de los compuestos de fórmula (IXa) por reacción con un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente como por ejemplo agua, metanol, etanol o alcohol isopropílico, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula (IXa) según la invención se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula (XII) con compuestos de fórmula R^2H en los que R^2 es tal y como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base, como por ejemplo hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, a una temperatura de 60° a 140°C.

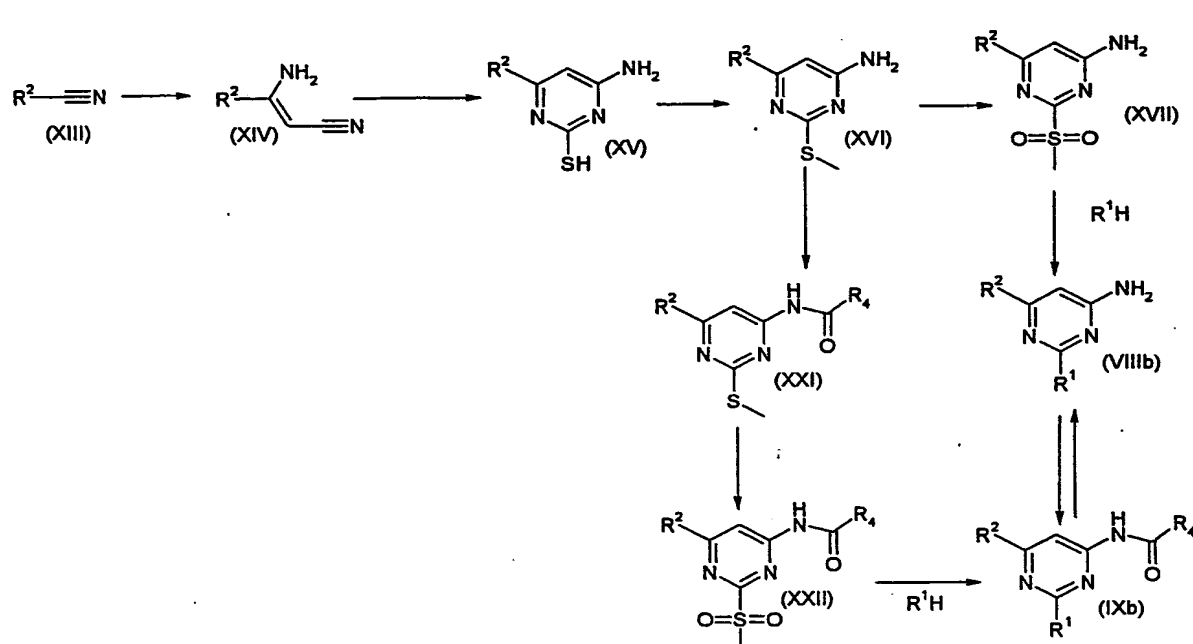
Los compuestos de fórmula (XII) se pueden obtener a partir de los compuestos 6-aminopirimidin-4-ol de fórmula (VI) por reacción con un ácido carboxílico de fórmula R^4COOH , en el que R^4 es tal y como se ha definido anteriormente en presencia de un agente clorante, como por ejemplo oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo o clورو de tionilo, a una temperatura de 60° a 120°C.

Los compuestos 6-aminopirimidin-4-ol de fórmula (VI) se obtienen, a su vez, por reacción de las carboxiamidinas de fórmula (II) con cianoacetato de etilo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico o tetrahidrofurano, en presencia de una base, como por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico o *tert*-butóxido potásico y a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) y en particular los de fórmulas (VIIIb) o (IXb) en los que R^1 es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de nitrógeno y R^2 es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico

unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono, se pueden obtener según se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



Los aminonitrilos de fórmula (XIV) se pueden obtener haciendo reaccionar los nitrilos de fórmula (XII) en los que R^2 es tal y como se ha definido anteriormente y acetonitrilo, en presencia de una base, preferiblemente diisopropilamida de litio o *tert*-butóxido potásico, en un disolvente como por ejemplo benceno, tolueno o xileno, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los aminonitrilos resultantes (XIV) se hacen reaccionar con tiourea, en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico o tetrahidrofurano, en presencia de una base como por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico o *tert*-butóxido potásico, a una temperatura de 60° a 140°C dando 4-aminopirimidina-2-tioles de fórmula (XV).

Los 4-aminopirimidina-2-tioles de fórmula (XV) se pueden hacer reaccionar en un disolvente como por ejemplo agua, metanol, etanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, con yoduro de metilo o dimetilsulfato, en presencia de una base como por ejemplo hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidruro sódico, y a una

temperatura de temperatura ambiente a 80°C dando las 2-(metiltio)pirimidin-4-aminas de fórmula (XVI).

5 Las 2-(metiltio)pirimidin-4-aminas de fórmula (XVI) se pueden hacer reaccionar con un agente oxidante, preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico, oxona o monoperoxiftalato de magnesio, en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno o cloroformo, y a una temperatura de 0° a 70°C dando 2-(metilsulfonil)pirimidin-4-aminas de fórmula (XVII) o, alternativamente, se pueden acilar con un cloruro ácido y una base, como por ejemplo piridina, trietilamina o
10 diisopropiletilamina, en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o piridina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente dando las 2-(metiltio)pirimidin-4-amidas de fórmula (XXI).

15 Las 2-(metilsulfonil)pirimidin-4-aminas de fórmula (XVII) se pueden transformar en los compuestos (VIIIb) según la presente invención por reacción con compuestos de fórmula R¹-H, en los que R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de nitrógeno. La reacción se lleva a cabo en un disolvente como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base, preferiblemente hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato
20 de cesio, y a una temperatura de 60° a 160°C. Similarmente las 2-(metilsulfonil)pirimidin-4-amidas de fórmula (XXII) se pueden transformar en los compuestos (IXb) según la presente invención siguiendo el mismo procedimiento.

25 Las 2-(metiltio)pirimidin-4-amidas de fórmula (XXI) se pueden hacer reaccionar con un agente oxidante, preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico, oxona o monoperoxiftalato de magnesio, en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno o cloroformo, y a una temperatura de 0° a 70°C dando las 2-(metilsulfonil)pirimidin-4-amidas de fórmula (XXII).

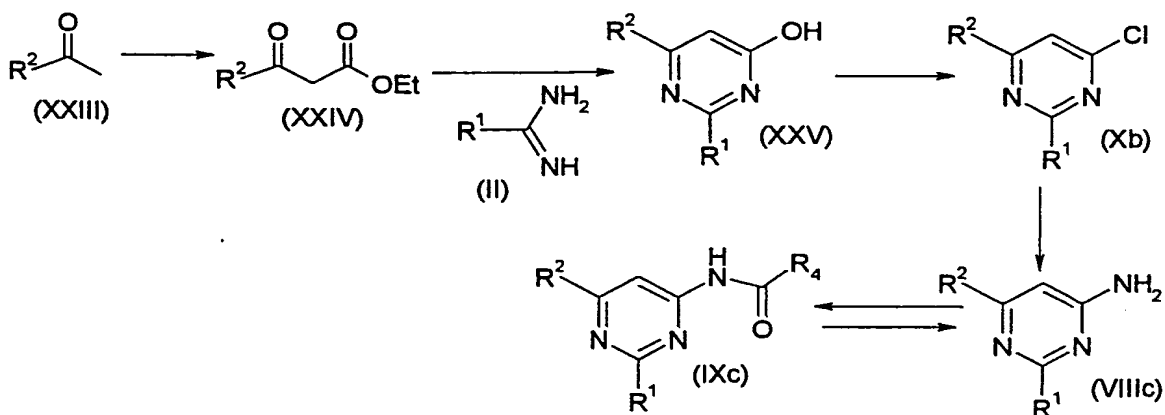
30 Finalmente, los compuestos (VIIIb) según la invención se pueden transformar en los compuestos (IXb) también según la invención por reacción con un cloruro ácido y una base, como por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o piridina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Los
35 compuestos de fórmula (IXb) se pueden preparar también por reacción de la amina (VIIIb)

con un anhídrido, a una temperatura de 80° a 160°C.

La operación inversa mediante la que los compuestos de fórmula (IXb) se transforman en compuestos de fórmula (VIIIb) también es posible, y se puede llevar a cabo por reacción con un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente como por ejemplo agua, metanol, etanol o alcohol isopropílico, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) y en particular los de fórmulas (VIIIc) o (IXc) en los que R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono y R² es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono se pueden obtener según se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



La reacción entre metilcetonas de fórmula (XXIII), en las que R² es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono y carbonato de dietilo, se puede llevar a cabo en presencia de una base, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente como por ejemplo benceno, tolueno, éter etílico, tetrahidrofurano o dioxano, y a una temperatura de 40° a 120°C dando los 3-oxopropanoatos de etilo sustituidos de fórmula (XXIV).

Los compuestos pirimidin-4-ol de fórmula (XXV) se pueden obtener a partir de los

3-oxo-propanoatos de etilo sustituidos de fórmula (XXIV) por reacción con carboxiamidinas de fórmula (II) en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico o tetrahidrofurano, en presencia de una base, como por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico o *tert*-butóxido potásico y a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos pirimidin-4-ol de fórmula (XXV) se pueden hacer reaccionar con un agente clorante como por ejemplo oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo o una mezcla de los mismos, en un disolvente como por ejemplo oxiclورو de fósforo, benceno o tolueno, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente dando las 4-cloropirimidinas de fórmula (Xb). Opcionalmente, puede ser necesaria la presencia de una base como por ejemplo dimetilaminoanilina, trietilamina o diisopropil-etilamina en esta etapa de reacción.

Los compuestos de fórmula (VIIIc) según la presente invención se pueden preparar a partir de 4-cloropirimidinas de fórmula (Xb) por reacción con hidróxido de amonio en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de 80°C a 140°C.

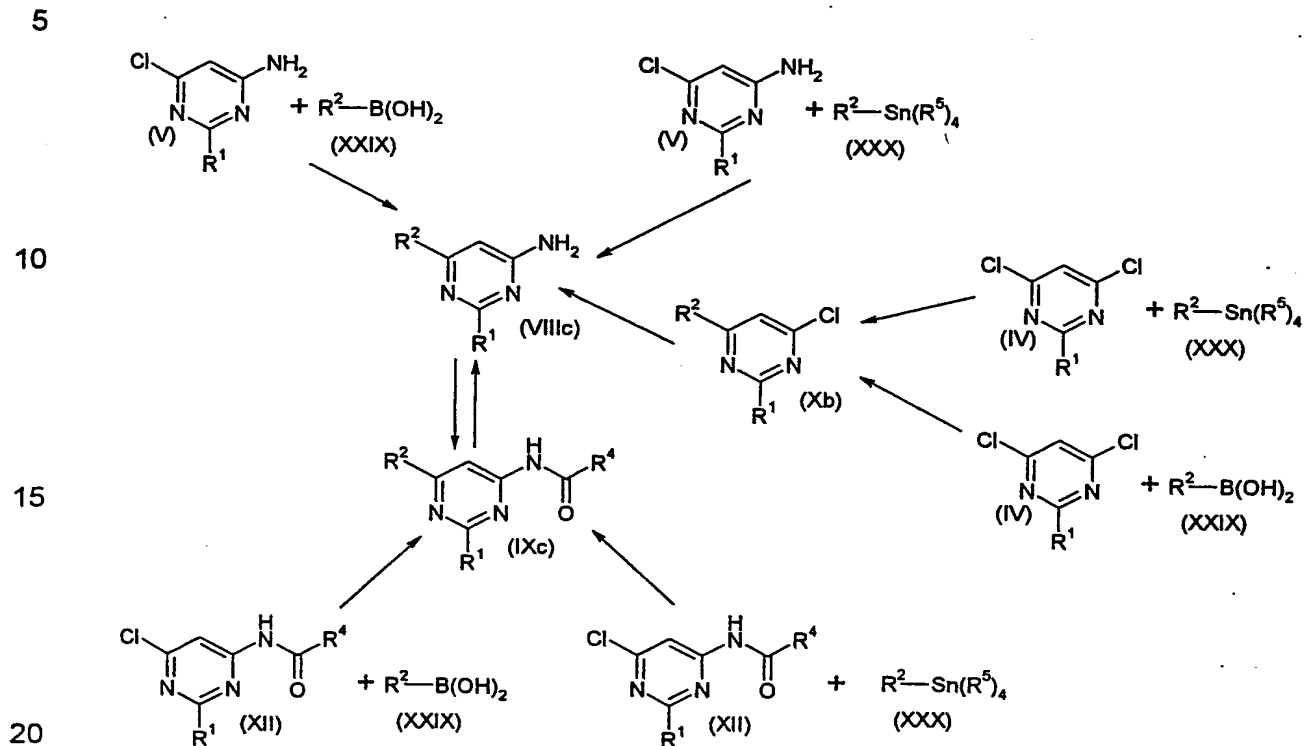
Finalmente, los compuestos de fórmula (IXc) según la presente invención se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIIIc) por acilación con un clورو ácido y una base, como por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano, clورو de metileno, cloroformo o piridina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de fórmula (IXc) se pueden preparar también por reacción de la amina (VIIIc) con un anhídrido, a una temperatura de 80° a 160°C.

Los compuestos de fórmula (VIIIc) se pueden obtener también a partir de compuestos de fórmula (IXc) por reacción con un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente como por ejemplo agua, metanol, etanol o alcohol isopropílico, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmulas (VIIIc) y (IXc) en los que R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono y R²

es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono se pueden obtener también según se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



La reacción de Suzuki entre las 4-aminopirimidinas de fórmulas (IV), (V) o (XII) y el ácido borónico de fórmula (XXIX), en el que R^2 es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono, se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente orgánico, como por ejemplo metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, benceno o tolueno, opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura entre 60° y 120°C, con una base como por ejemplo carbonato sódico o potásico y un catalizador de paladio(0), como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

La reacción de Stille reacción entre las 4-aminopirimidinas de fórmulas (IV), (V) o (XII) y el derivado de organoestaño de fórmula (XXX), en el que R^2 es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono, se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente orgánico, como por ejemplo metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, benceno o tolueno,

opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura entre 60° y 120°C, con una base como por ejemplo carbonato sódico o potásico y un catalizador de paladio(0), como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

5 Los compuestos de 4-cloropirimidina de fórmula (Xb) se pueden transformar en los compuestos de fórmula (VIIIc) por reacción con hidróxido de amonio en un disolvente, como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de 80° a 140°C.

10 Finalmente, los compuestos de fórmula (IXc) según la presente invención se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIIIc) por acilación con un cloruro ácido y una base, como por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o piridina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Los
15 compuestos de fórmula (IXd) se pueden preparar también por reacción de la amina (VIIIc) con un anhídrido, a una temperatura de 80° a 160°C.

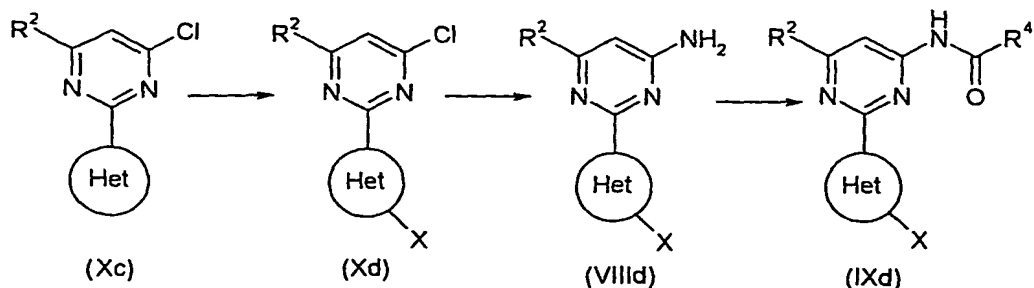
Los compuestos de fórmula (VIIIc) se pueden obtener también a partir de compuestos de fórmula (IXc) por reacción con un ácido mineral, como por ejemplo ácido
20 clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente como por ejemplo agua, metanol, etanol o alcohol isopropílico, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmulas (VIIId) y (IXd) en los que R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono y R²
25 es un heterogrupo cíclico sustituido, se pueden obtener según se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5

30

35



Las 4-cloro-2-(2-heteroaril)pirimidinas sustituidas de fórmula (Xd) se pueden obtener por reacción de las 4-cloro-2-(2-heteroaril)pirimidinas no sustituidas correspondientes de fórmula (Xc). Cuando el grupo heteroarilo es un grupo furilo, la reacción se lleva a cabo, preferiblemente, con *N*-clorosuccinimida ($X = \text{cloro}$) o *N*-bromosuccinimida ($X = \text{bromo}$), con un disolvente, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura de 40° a 100°C. Alternativamente, se puede seleccionar un agente halogenante del grupo constituido por Cl_2 , Br_2 , SOCl_2 y SOBr_2 .

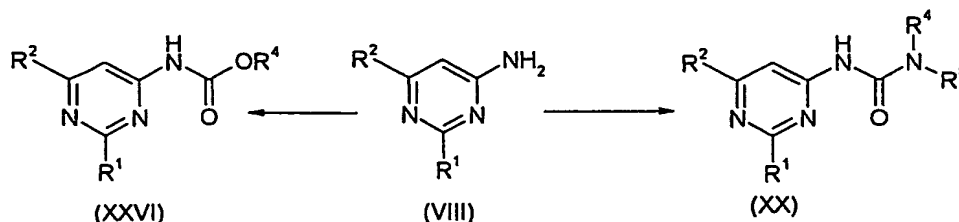
Los compuestos 4-cloropirimidina de fórmula (Xd) se pueden transformar entonces en los compuestos de fórmula (VIIIId) por reacción con hidróxido de amonio en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de 80° a 140°C.

Finalmente, los compuestos de fórmula (IXd) según la presente invención se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIIIId) por acilación con un cloruro ácido y una base, como por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o piridina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de fórmula (IXd) se pueden preparar también por reacción de la amina (VIIIId) con un anhídrido, a una temperatura de 80° a 160°C.

Los compuestos de fórmula (VIIIId) se pueden obtener también a partir de compuestos de fórmula (IXd) por reacción con un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente como por ejemplo agua, metanol, etanol o alcohol isopropílico, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los carbamatos de fórmula (XXVI) y las ureas de fórmula (XX) se pueden sintetizar según se resume en el Esquema 6.

Esquema 6

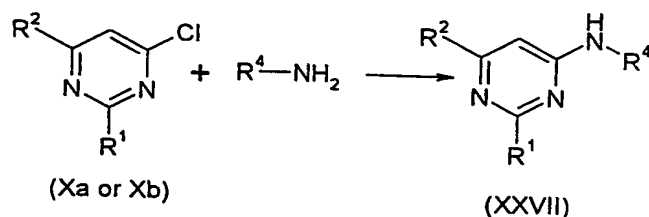


Los carbamatos de fórmula (XXVI) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula $Z\text{-COOR}^4$, en el que Z representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o un grupo seleccionado entre etoxi, metoxi, p-nitrofenoxi y imidazolilo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno o dimetilformamida, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico o hidróxido sódico, a una temperatura de -70° a 100°C .

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden transformar también en las ureas de fórmula (XX) en las que R^5 es un átomo de hidrógeno por reacción con un isocianato de fórmula $R^4\text{-N=C=O}$ en un disolvente como por ejemplo benceno, tolueno o xileno, a una temperatura de temperatura ambiente a 140°C .

La síntesis de aminas de fórmula (XXVII) se puede preparar siguiendo el Esquema 7.

Esquema 7



Cuando R^1 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono, los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmulas (Xa y Xb) por reacción con una amina de fórmula $R^4\text{NH}_2$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol, pentanol, tetrahidrofurano o dimetilformamida, en presencia de una base como por ejemplo un exceso de la amina reaccionante $R^4\text{NH}_2$ o carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina o diisopropiletilamina, y a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Cuando los grupos R^1 a R^5 ya definidos pueden sufrir una reacción química en las condiciones de los procedimientos descritos anteriormente en la presente memoria

descriptiva o son incompatibles con dichos procedimientos, se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica habitual; véase, por ejemplo T. W. Greene y P. G. M. Wuts en 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3ª Edición, John Wiley & Sons (1999). Puede que la desprotección sea la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (XIII), (XXIII), (XXIX), (XXX) y (XXXI), son compuestos conocidos, o se pueden preparar por analogía con procedimientos conocidos.

En particular, los compuestos de fórmulas (XXIX) y (XXXI) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en Tyrrell, E.; Brookes, P; Synthesis, 2003, 4, 469-483; Condret, C. Synthetic Communications 1996, 26(19), 3543-3547 y Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, conjunto de dos volúmenes editados por Ei-ichi Negishi. John Wiley y Sons, 2002.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de unión competitiva a radioligando de los subtipos del receptor de Adenosina 2A

Las membranas humanas para los receptores de A2a recombinantes se compraron en Receptor Biology, Inc. (EE.UU.).

Los ensayos de competitividad se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores de hA2a transfectados a células HEK293, [³H]ZM241385 como radioligando, tampón (Tris-HCl 50mM (pH=7,4), MgCl₂ 10mM, EDTA 1mM, 2 unidades/ml de adenosina desaminasa), y ligando sin marcar en un volumen total de 0,2 ml durante 90 min a 25°C. Se usó NECA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (impregnados previamente con un 0,5% de polietilenimina) en un colector celular Brandel. El radioligando sin unir se eliminó con 3x3 ml de Tris-HCl 50mM (pH=7,4) enfriado con hielo, 0,9% de NaCl.

Los resultados se muestran en la Tabla 1

Tabla 1

Ejemplo	hA2a, CI50 (nM)
1	57
2	9
3	4,9
4	2,1
5	58
6	2,9
7	3,5
8	7,8
9	16,4
10	27
11	8
12	14,3
13	90,4
14	9,6
15	38,8
16	30,6
17	9,3
18	22,2
19	6
20	15,6
21	115,8
22	12,7
23	15,5
24	3,5
25	95
26	5,7
27	65,8
28	30
29	30
30	74,2
31	14,9
32	41,1

33	37,9
34	4,1
35	19
36	91,9
37	9,6
38	54,1
39	5,2
40	101
41	69,3
42	289,7
43	38,3
45	88,7
46	29,6
47	86,8
49	61,7
53	13,1
54	29,2
57	9,9
58	27,6
61	122
64	32,4
67	95
68	51
69	107
78	183,3
81	124
86	109,8
88	107
89	76
91	182,4
94	65
98	214,4
100	54,7

112	207
118	57,3
119	108
124	188
125	241
126	156

En la Tabla 1 se puede observar que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes del subtipo de receptor de adenosina A_{2A} y son selectivos sobre los otros subtipos de receptores de adenosina.

5

Los derivados de pirimidin-4-amina de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que pueden mejorar por tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina y en particular con un antagonista del receptor de adenosina A_{2A}. Dichas enfermedades son, por ejemplo isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo, asma, daños de reperfusión miocárdial, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis por escleroderma, otras enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonias tales como el síndrome de las piernas inquietas, disquinesias tales como las causadas por el uso prolongado de medicamentos dopaminérgicos o neurolépticos o trastornos del sueño.

15

En consecuencia, los derivados de pirimidin-4-amina de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o las sales del mismo, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de pirimidin-4-amina de la invención o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de pirimidin-4-amina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se

25

realiza una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma apropiada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención se conocen bien *per se* y los excipientes reales usados dependen *inter alia* del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

10 Las composiciones de esta invención se adaptan, preferiblemente, para administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de acción prolongada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, disoluciones para inhalación, polvo seco para inhalación o preparaciones líquidas, como por ejemplo
15 mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos ellos el compuesto de la invención; dichas preparaciones se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones
20 incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, entre 2 y 500 mg del ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

25 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de disoluciones o suspensiones. Las disoluciones pueden ser disoluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con
30 agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden secarse o no por congelación y que se pueden disolver en un medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

- 5 La presente invención se ilustra en mayor medida mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos sólo tienen propósito ilustrativo y no se pretende que sean limitantes.

- 10 La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se usan en ella se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (1 a 118), incluyendo la preparación de los intermedios 1 a 52, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

- General. Reactivos, productos de partida, y disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación a vacío usando un rotavapor Büchi. Cuando se indica, los productos de reacción fueron purificados por cromatografía "flash" en silica gel (40-63 μ m) con el sistema de disolventes indicado. Los datos espectroscópicos fueron medidos en los Espectrómetros Varian Gemeni 200, Varian Gemeni 300, Varian Enova 400 y Bruker DPX-250. Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo Büchi 535. Los HPLC-MS fueron realizados en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un degasificador a vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson 1/1000 splitter, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170, y un detector Thermoquest Fennigan aQa. Purificaciones semi-preparativas se realizaron usando una columna de fase reversa Simmetri C18 (100 Å, 5 μ m, 19 x 100 mm, de Water), y agua/formiato de amonio (0,1%, pH=3) y acetonitrilo/formiato de amonio (0,1%, pH=3) como fase móvil (desde 30:70 hasta 70:30).

Intermedio 1. Furan-2-carboxamidina (HCl)

- A una solución de metóxido de sodio (5.55 mmol) en metanol (50 mL) se añade 2-furonitrilo (5.0 g; 53.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución resultante se añade lentamente cloruro de amonio (3.14 g, 58.7 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 68 horas. La suspensión resultante se filtra y el disolvente se evapora. El sólido obtenido se lava con éter etílico (3x25 mL) obteniéndose 7.5 g (96.2%) de furan-2-carboxamidina (HCl).

- δ (200 MHz, DMSO): 6.88-6.86 (m, 1H); 7.89 (d, $J=3.8$ Hz, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.22 (s, 3H).

Intermedio 2. 2-(Furan-2-il)pirimidina-4,6-diol

A una solución de etóxido de sodio (0.191 mol) en etanol (90 mL) se añade el Intermedio 1 (5.6 g; 38.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade malonato de dietilo (4.87 g, 30.4 mmol). La suspensión se mantiene a reflujo durante 32 horas. El disolvente se evapora, y el residuo se suspende en agua (100 mL) y se acidifica hasta pH=6 con HCl 5N. El sólido resultante se filtra y lava con agua (50 mL), etanol/éter etílico (4:1, 25 mL), y éter etílico (2x25 mL). 2-(Furan-2-il)pirimidina-4,6-diol (4.2 g, 78%) se obtiene como sólido amarillo.

δ (300 MHz, DMSO): 5.00 (s, 1H); 6.60-6.70 (m, 1H); 7.40 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.80 (s, 1H).

Intermedio 3. 4,6-Dichloro-2-(furan-2-il)pirimidina

Una suspensión del intermedio 2 (3.0 g; 16.8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.85 g; 29.8 mmol) en oxidloruro de fósforo (17 mL) se mantiene a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evapora y se añaden diclorometano (50 mL) y hielo. La fase orgánica se decanta y lava con agua (2x25 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio (2x25 mL), y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora obteniéndose 4,6-dichloro-2-(furan-2-il)pirimidina (3.15 g, 87%) en forma de sólido amorfo.

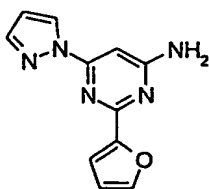
δ (300 MHz, Cl_3CD): 6.63-6.61 (m, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.46 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.68 (s, 1H).

Intermedio 4. 6-Chloro-2-(furan-2-il)pirimidin-4-ilamina

Una suspensión de Intermedio 3 (2.0 g; 9.3 mmol) en metanol (14 mL) y 30% hidróxido de amonio (27 mL) se calienta en un tubo cerrado durante 20 horas. El disolvente se evapora parcialmente. El sólido resultante se filtra, lava con agua (25 mL), éter etílico (25 mL), y se seca obteniéndose 6-Chloro-2-(furan-2-il)pirimidin-4-ilamina (1.48 g, 76%) como sólido blanco.

δ (400 MHz, CDCl_3): 5.21 (bs, 2H); 6.31 (s, 1H); 6.54 (m, 1H); 7.28 (d, $J=3.7$ Hz, 1H); 7.58 (s, 1H).

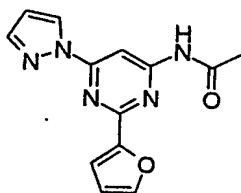
EJEMPLO 1. 2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina



A una solución de Intermedio 4 (1.0 g; 5.1 mmol) en an DMF (20 mL) se añade pirazol (0.7 g; 10.2 mmol) y carbonato de cesio (3.34 g; 10.2 mmol). La mezcla se calienta a 85°C durante 21 horas. La solución vierte sobre agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica se lava con agua (2x25 mL) y brine (25 mL), se seca (Na₂SO₄), y el disolvente se evapora. El sólido resultante se purifica por columna cromatográfica con silica gel, eluyendo con diclorometano/metanol (3%), obteniéndose 2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.64 g, 55%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl₃): 5.12 (bs, 2H); 6.48-6.46 (m, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.31 (d, J =3.6 Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.75 (d, J =1.2 Hz, 1H); 8.63 (d, J =3.0 Hz, 1H).

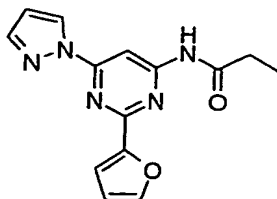
EJEMPLO 2. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida



A una solución del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.30 g; 1.32 mmol) en diclorometano (7 mL) se añade piridina (0.21 g; 2.64 mmol) y cloruro de acetilo (0.21 g; 2.64 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y se adicionan piridina (52 mg; 0.66 mmol) y cloruro de acetilo (52 mg; 0.66 mmol). La reacción se mantiene durante 1.5 horas más a temperatura ambiente. La solución se diluye con diclorometano (20 mL), se lava con 10% hidróxido de sodio (2x10mL), brine (10mL), y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel, eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:3), para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida (0.33 g, 92%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl₃): 2.25 (s, 3H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.61-6.58 (m, 1H); 7.36-7.34 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.21 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65-8.63 (m, 1H).

EJEMPLO 3. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

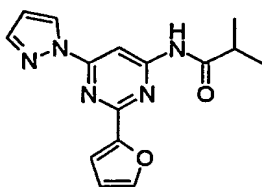


Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.34 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:1) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.35 g, 83%) como sólido blanco.

- 5 δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.50-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

EJEMPLO 4. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]isobutiramida

10

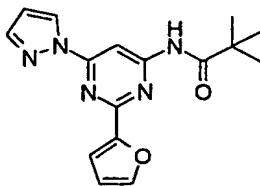


- 15 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.10 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]isobutiramida (90-mg, 72%) como sólido blanco.

- 20 δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); 2.58 (h, $J=7.0$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.60 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.36 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.65-7.63 (m, 1H); 7.80-7.78 (m, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.64-8.61 (m, 2H).

EJEMPLO 5. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]tertbutiramida

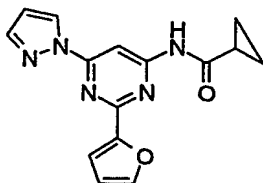
25



- 30 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (desde 10:90 hasta 15:85) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]tertbutiramida (25 mg, 6%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 9H); 6.49-6.47 (m, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.36-7.35 (m, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.78-7.77 (m, 1H); 8.19 (bs, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 8.66 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 6. Ácido ciclopropilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida**



10

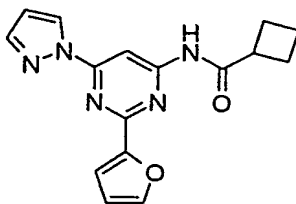
Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar el ácido ciclopropilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida (0.10 g, 39%) como sólido blanco.

15

δ (250 MHz, CDCl_3): 0.98-0.91 (m, 2H); 1.20-1.13 (m, 2H); 1.59-1.51 (m, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

20

EJEMPLO 7. Ácido Ciclobutilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida



25

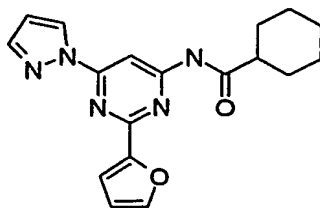
Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (0.5%) como eluyente para dar el ácido ciclobutilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida (0.14 g, 67%) como sólido blanco.

30

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.50-1.93 (m, 6H); 3.22 (q, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 7.97 (bs, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.63 (s, 1H).

35

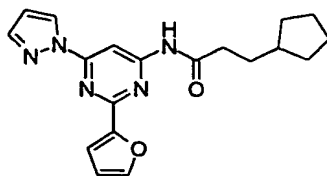
EJEMPLO 8. Ácido ciclohexilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (0.5%) como eluyente para dar el ácido ciclohexilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida (0.20 g, 91%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.00-1.26 (m, 10H); 2.35-2.23 (m, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.63-7.62 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.14 (bs, 1H); 8.63-8.59 (m, 2H).

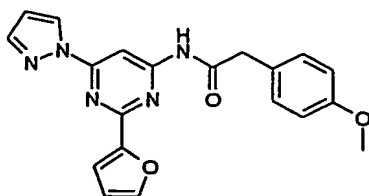
EJEMPLO 9. 3-Ciclopentil-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (desde 10:90 hasta 20:80) como eluyente para dar 3-ciclopentil-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.29 g, 94%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.18-1.07 (m, 2H); 1.86-1.51 (m, 9H); 2.43 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.63-7.62 (m, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.63 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

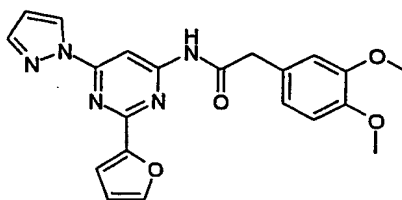
EJEMPLO 10. N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)-acetamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida (63 mg, 27%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.50-6.48 (m, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.32-7.23 (m, 3H); 7.61-7.60 (m, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.06 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

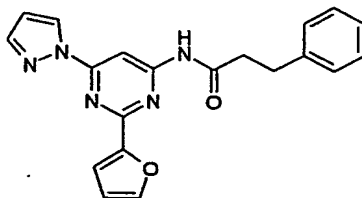
EJEMPLO 11. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (80 mg) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (0.5%) como eluyente para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida (87 mg, 61%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 2H); 3.90 (s, 6H); 6.51-6.48 (m, 1H); 6.59-6.56 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.88 (s, 2H); 7.33 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 12. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenil-propionamida

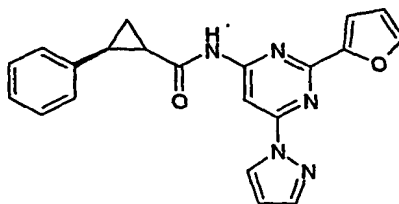


Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica

con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenil propionamida (0.27 g, 85%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.74 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 3.08 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.60-6.57 (m, 1H); 7.35-7.22 (m, 6H); 7.62 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.11 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.64 (m, 1H).

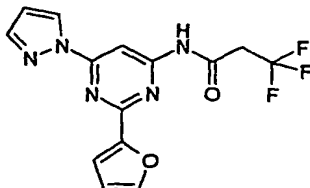
EJEMPLO 13. Ácido *E*-2-Fenilciclopropilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (0.5%) como eluyente para dar el ácido *E*-2-fenilciclopropilcarboxílico [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida (0.23 g, 95%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.49-1.40 (m, 1H); 1.86-1.75 (m, 2H); 2.71-2.63 (m, 1H); 6.50-6.49 (m, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.14-7.11 (m, 2H); 7.34-7.19 (m, 4H); 7.61 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.59-8.58 (m, 2H); 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 14. 3,3,3-Trifluoro-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

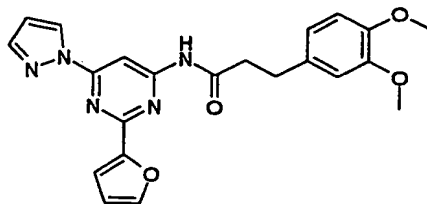


A una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (0.21 g; 1.65 mmol) en diclorometano (4 mL) se añade cloruro de oxalilo (0.21 g; 1.65 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución se enfría a 0°C y se añade a la misma temperatura a una solución del compuesto del ejemplo 1 (125 mg; 0.55 mmol) y piridina (123 mg; 1.65 mmol) en diclorometano (4 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 22 horas y se diluye con diclorometano (8 mL). La fase orgánica se lava con agua (2x8 mL) y brine (8 mL), seca (Na_2SO_4), y el disolvente se

evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel, eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:4), para dar 3,3,3-trifluoro-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.16 g, 87%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.33 (q, $J=10.0$ Hz, 2H); 6.52-6.50 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 7.36 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.82-7.81 (m, 1H); 8.40 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65-8.63 (m, 1H).

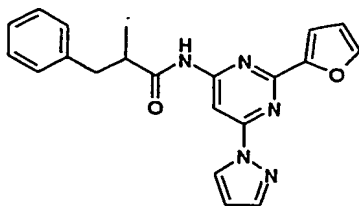
EJEMPLO 15. 3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (desde 30:70 to 40:60) como eluyente para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.27 g, 72%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.71 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 6.50 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.80-6.76 (m, 3H); 7.34 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.81 (dd, $J_1=1.1$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.07 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 16. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-metil-3-fenilpropionamida

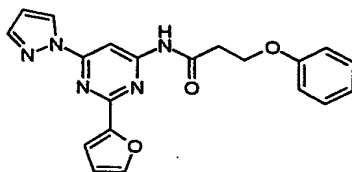


Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (1%) como eluyente para dar *N*-[2-

(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-metil-3-fenilpropionamida (0.14 g, 51%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 2.79-2.62 (m, 2H); 3.16-3.08 (m, 1H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.34-7.16 (m, 6H); 7.62 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.97 (bs, 1H); 8.63-8.61 (m, 2H)

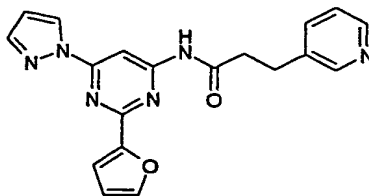
EJEMPLO 17. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi-propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (30:70) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi-propionamida (0.23 g, 70%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.91 (t, 2H); 4.37 (t, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 6.61-6.58 (m, 1H); 7.01-6.94 (m, 3H); 7.35-7.27 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

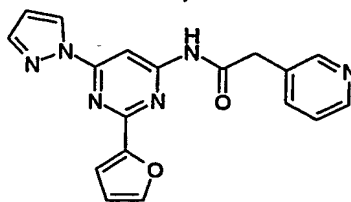
EJEMPLO 18. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)-propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)propionamida (0.19 g, 60%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.76 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 3.09 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.51-6.50 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.28-7.21 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.63-7.57 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.54-8.47 (m, 2H); 8.56 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

EJEMPLO 19. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) acetamida



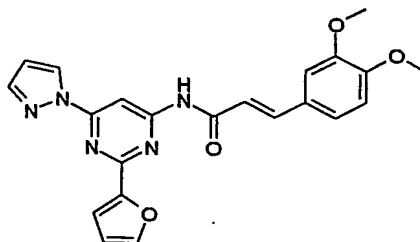
5

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 1 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)acetamida (0.70 g, 23%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 3.89 (s, 2H); 6.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H); 6.75 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.77 (dt, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.91 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.48 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.55 (d, $J_1=1.7$ Hz, 1H); 8.77 (d, $J_1=2.6$ Hz, 1H); 11.50 (s, 1H).

15

EJEMPLO 20. *E*-3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acrilamida



20

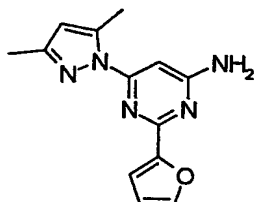
Una solución de ácido 3,4-dimetoxifenilacrilico (0.55 g; 2.64 mmol) en cloruro de tionilo (4 mL) se agita at 55°C durante 1 hora. El disolvente se evapora. El aceite resultante se disuelve en diclorometano (2 mL) y la solución se enfría a 0°C y se añade a la misma temperatura a una solución del compuesto del ejemplo 1 (0.20 mg; 0.88 mmol) y piridina (0.20 mg; 2.64 mmol) en diclorometano (6 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 44 horas y se diluye con diclorometano (8 mL). La fase orgánica se lava con agua (2x8 mL) y brine (8 mL), se seca (Na₂SO₄), y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel, eluyendo con diclorometano/etanol (0.5%), para dar *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acrilamida (0.70 g, 19%) como sólido blanco.

30

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.93 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 6.40 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 6.52-6.50 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 7.16 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.36 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.76 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.33 (bs, 1H); 8.66-8.65 (m, 1H); 8.69 (s, 1H).

5

EJEMPLO 21. 2-(Furan-2-il)-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina



10

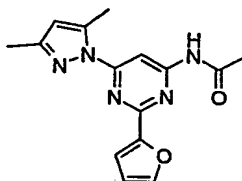
A una solución de intermedio 4 (2.0 g; 10.2 mmol) en DMSO seco (50 mL) se añade 3,5-dimetilpirazol (1.97 g; 20.5 mmol) y carbonato de cesio (6.70 g; 20.6 mmol). La mezcla se calienta at 150°C durante 9 horas. La solución se vierte sobre agua (150 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). La fase orgánica se lava con agua (3x100 mL), brine (100 mL), seca (Na_2SO_4), y el disolvente se evapora. El sólido resultante se purifica por columna cromatográfica con silica gel, eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (desde 3:7 hasta 1:1), obteniéndose 2-(furan-2-il)-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (1.86 g, 71%) como sólido blanco.

15

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 5.10 (bs, 2H); 6.00 (s, 1H); 6.55-6.52 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 7.58 (s, 1H).

20

EJEMPLO 22. N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida



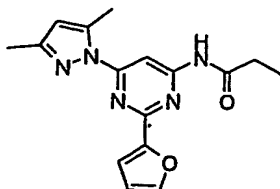
25

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:1) como eluyente para dar N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida (0.25 g, 72%) como sólido blanco.

30

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.23 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.58-6.55 (m, 1H); 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.61-7.60 (m, 1H); 8.17 (bs, 1H); 8.48 (s, 1H).

EJEMPLO 23. N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] propionamida



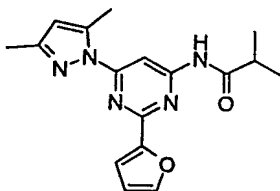
35

5

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.26 g, 71%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.78 (s, 3H); 6.03 (s, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.25 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 7.62-7.61 (m, 1H); 8.12 (bs, 1H); 8.55 (s, 1H).

15 **EJEMPLO 24.** *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] isobutiramida

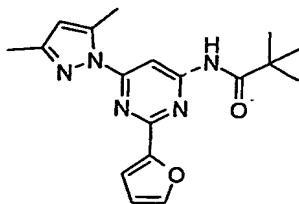


20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (1%) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]isobutiramida (0.11 g, 60%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); 2.27 (s, 3H); 2.56 (h, $J=7.0$ Hz, 1H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.62-7.61 (m, 1H); 8.03 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H).

30 **EJEMPLO 25.** *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] *tert*butiramida

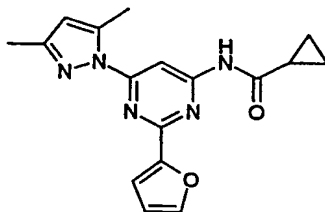


35

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (15:85) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]terbutiramida (95 mg, 48%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 9H); 2.27 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.25 (d, $J=0.9$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.14 (bs, 1H); 8.62 (s, 1H).

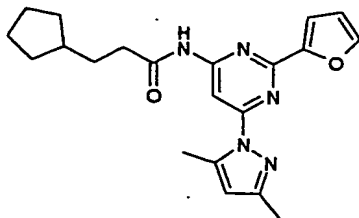
EJEMPLO 26. Ácido Ciclopropilcarboxílico [6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]amida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (1%) como eluyente para dar ácido ciclopropilcarboxílico [6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]amida (70 mg, 37%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 0.97-0.89 (m, 2H); 1.21-1.13 (m, 2H); 1.59-1.49 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 6.01 (s, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.24 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.39 (bs, 1H); 8.52 (s, 1H).

EJEMPLO 27. 3-Ciclopentil-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida

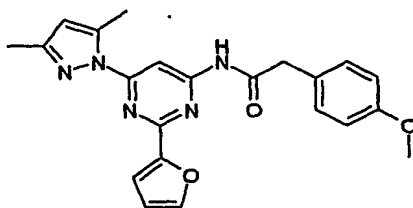


Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/n-hexano (desde 90% to diclorometano puro) como

eluyente para dar 3-ciclopentil-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.22 g, 99%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.16-1.07 (m, 2H); 1.83-1.51 (m, 9H); 2.28 (s, 3H); 2.42 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.24 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

EJEMPLO 28. N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida



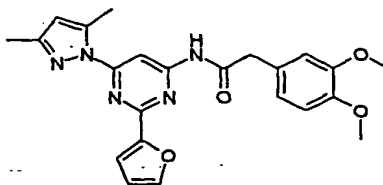
10

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida (0.11 g, 46%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.01 (s, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.26-7.20 (m, 3H); 7.59-7.58 (m, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.54 (s, 1H).

20

EJEMPLO 29. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida



25

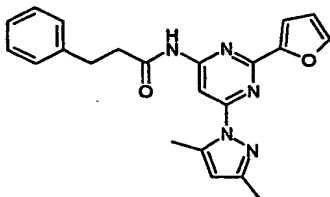
Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida (0.12 g, 47%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.87 (s, 1H); 6.88 (s, 1H);

35

7.22 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.59 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.02 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H).

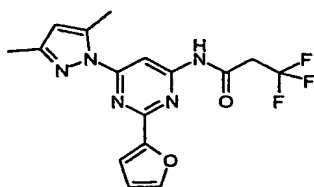
EJEMPLO 30. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenil propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/n-hexano (desde 90% hasta diclorometano puro) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenilpropionamida (0.23 g, 99%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H); 2.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.77 (s, 3H); 3.07 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.02 (s, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 7.34-7.18 (m, 6H); 7.60 (m, 1H); 8.15 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

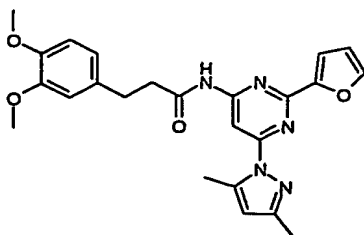
EJEMPLO 31. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida (0.21 g, 49%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.30 (c, $J=10.0$ Hz, 2H); 6.04-6.02 (m, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.28-7.24 (m, 1H); 7.62-7.61 (m, 1H); 8.30 (bs, 1H); 8.50 (s, 1H).

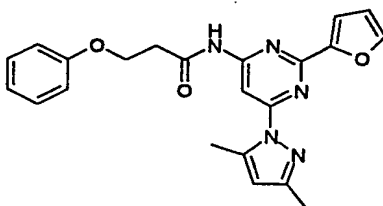
EJEMPLO 32. 3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida



5 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (1%) como eluyente para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.18 g, 67%) como sólido blanco.

10 δ (250 MHz, CDCl_3): 2.70 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.77 (s, 6H); 3.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.03 (s, 1H); 6.58-6.55 (m, 1H); 6.82-6.75 (m, 3H); 7.23 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.60 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.09 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

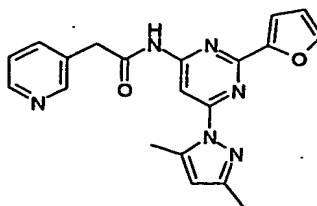
EJEMPLO 33. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi
15 propionamida



20 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (1%) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxipropionamida (0.21 g, 88%) como sólido blanco.

25 δ (250 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 2.89 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); 4.36 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); 6.02 (s, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 7.00-6.93 (m, 3H); 7.33-7.24 (m, 3H); 7.62 (m, 1H); 8.47 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

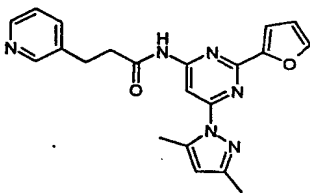
EJEMPLO 34. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida
30



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2.5%) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida (55 mg, 25%) como sólido blanco.

δ (250.MHz, DMSO): 2.19 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 3.87 (s, 2H); 6.20 (s, 1H); 6.73 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.79-7.74 (m, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.50-8.46 (m, 1H); 11.41 (s, 1H)

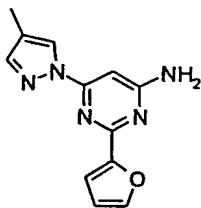
10 **EJEMPLO 35.** *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 21 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)propionamida (97 mg, 31%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 2.23 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 2.97-2.81 (m, 4H); 6.22 (s, 1H); 6.73-6.71 (m, 1H); 7.34-7.27 (m, 2H); 7.71-7.66 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.42-8.39 (m, 1H); 8.49 (m, 1H); 11.13 (s, 1H).

25 **EJEMPLO 36.** 2-(Furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

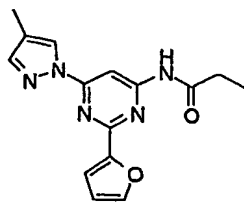


Obtenido a partir del intermedio 4 (0.50 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:1) como eluyente para dar 2-(furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.29 g, 47%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.16 (s, 3H); 5.10 (bs, 2H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.83 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 8.39 (s, 1H).

EJEMPLO 37. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il] propionamida

5

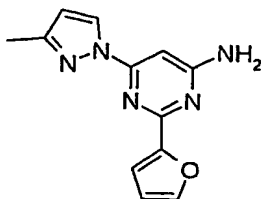


10 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 36 (0.19 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il]propionamida (0.20 g, 82%) como sólido blanco.

15 δ (250 MHz, CDCl_3): 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.45 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.33 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.62-7.60 (m, 2H); 8.12 (bs, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.51 (s, 1H).

EJEMPLO 38. 2-(Furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

20

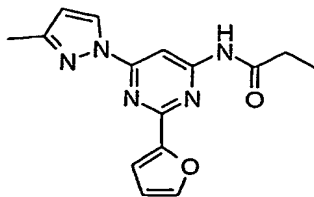


25 Obtenido a partir del intermedio 4 (0.50 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/*n*-hexano (1:1) como eluyente para dar 2-(furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.47 g, 76%) como sólido blanco.

30 δ (250 MHz, CDCl_3): 2.37 (s, 3H); 5.10 (bs, 2H); 6.26 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.60 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.52-8.51 (m, 1H).

EJEMPLO 39. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il] propionamida

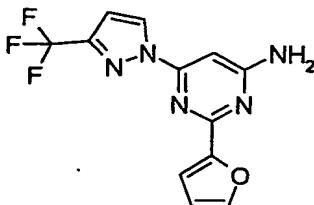
35



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 38 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il]propionamida (0.17 g, 70%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.33-7.31 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.11 (bs, 1H); 8.51-8.49 (m, 2H).

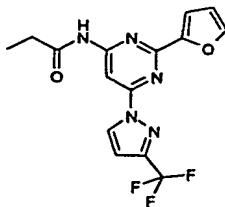
EJEMPLO 40. 2-(Furan-2-il)-6-(3- trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina



Obtenido a partir del intermedio 4 (0.50 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (5%) como eluyente para dar 2-(furan-2-il)-6-(3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.49 g, 65%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 5.22 (bs, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.32 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.70-8.69 (m, 1H).

EJEMPLO 41. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



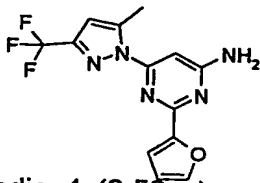
Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 40 (0.15 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/*n*-hexano (desde 90% hasta diclorometano puro) como

eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.18 g, 99%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J_1=7.6$ Hz, 3H); 2.49 (q, $J_1=7.6$ Hz, 2H); 6.60 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.73 (d, $J_1=2.7$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J_1=3.3$ Hz, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.18 (bs, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.96 (m, 1H).

EJEMPLO 42. 2-(Furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il amina

10



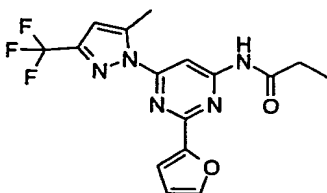
Obtenido a partir del intermedio 4 (0.50 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (desde 10:90 to 30:70) como eluyente para dar 2-(furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.13 g, 16%) como sólido blanco.

15

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.84 (s, 3H); 5.26 (bs, 2H); 6.45 (s, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.22 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.61-7.60 (m, 1H).

EJEMPLO 43. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

20



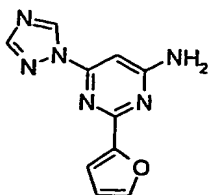
Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 42 (0.25 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.23 g, 77%) como sólido blanco.

30

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.84 (s, 3H); 6.47 (s, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.28-7.26 (m, 1H); 7.63 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H).

EJEMPLO 44. 2-(Furan-2-il)-6-[[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamina

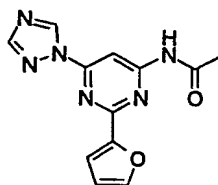
35



5 Obtenido a partir del intermedio 4 (1.90 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (3%) como eluyente para dar 2-(furan-2-il)-6-[[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamina (1.64 g, 74%) como sólido blanco.

10 δ (250 MHz, CDCl_3): 6.51-6.49 (m, 1H); 6.70 (s, 1H); 7.22 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

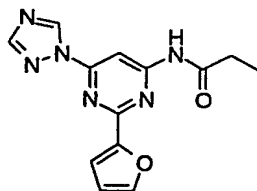
EJEMPLO 45. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida



20 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 44 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:1) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida (79 mg, 22%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 2.20 (s, 3H); 6.78-6.76 (m, 1H); 7.54 (d, $J=3.8$ Hz, 1H); 7.98 (bs, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 11.35 (s, 1H).

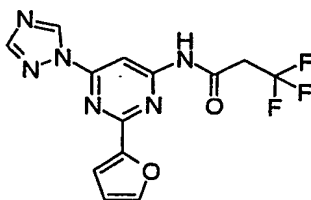
25 **EJEMPLO 46. *N*-[2-(Furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida**



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 44 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:1) como eluyente para dar *N*-[2-(furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (90 mg, 24%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 1.09 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.51 (q, $J=7.5$ Hz, 3H); 6.79-6.77 (m, 1H); 7.57-7.54 (m, 1H); 7.99-7.98 (m, 1H); 8.41-8.39 (m, 2H); 9.61 (s, 1H); 11.30 (s, 1H).

EJEMPLO 47. 3,3,3-Trifluoro-*N*-[2-(furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]-propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 44 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/*n*-hexano (2:3) como eluyente para dar 3,3,3-trifluoro-*N*-[2-(furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.18 g, 40%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 3.76 (q, $J=10.9$ Hz, 2H); 6.78-6.76 (m, 1H); 7.57-7.55 (m, 1H); 7.99-7.98 (m, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.61 (s, 1H); 11.71 (s, 1H).

Intermedio 5. 4-Chloro-2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidina

A una solución del Intermedio 3 (0.34 g; 1.57 mmol) en DMF (8 mL) se añade pirazol (97 mg; 1.43 mmol) y carbonato de cesio (0.51 g; 1.57 mmol). La mezcla se calienta a 65°C durante 7 horas. El disolvente se evapora. El sólido resultante se lava con agua (2x25 mL) y éter etílico obteniéndose 4-chloro-2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidina (0.21 g, 54%) como sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl₃): 6.58 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.65 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.45 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.86 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.67 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

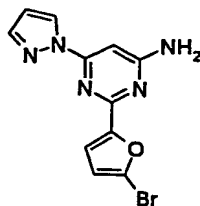
Intermedio 6. 2-(5-Bromfuran-2-il)-4-chloro-6-(pirazol-1-il)pirimidina

A una solución del Intermedio 5 (1.0 g; 4.0 mmol) en DMF seca (20 mL) se añade *N*-bromosuccinimida (0.78 g; 4.4 mmol). La mezcla se calienta a 50°C durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre agua (75 mL) y se extrae con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica se lava con agua (2x25 mL), brine (25 mL), se seca (Na₂SO₄), y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano como eluyente para dar el intermedio 6 (0.67 g, 51%) como sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 6.54-6.55 (m, 2H); 7.37-7.38 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.81-7.82 (m, 1H); 8.66-8.67 (m, 1H).

EJEMPLO 48. 2-(5-Bromofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

5



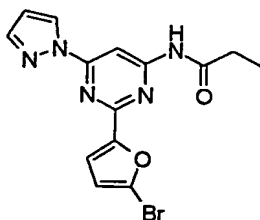
10 Una suspensión del Intermedio 6 (0.70 g; 2.13 mmol) en etanol (22 mL) y 30% hidróxido de amonio (22 mL) se calienta a 120°C en un tubo cerrado durante 2.30 horas. El disolvente se evapora. The residuo en acetato de etilo (50 mL) y la solución resultante se lava con agua (2x25 mL), brine (25 mL), y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con sílica gel y diclorometano/acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (0.23 g, 36%) como sólido blanco.

m.p.: 221.0-221.7°C.

15 δ (300 MHz, DMSO): 6.58 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.81 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.34 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.37 (bs, 2H); 7.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 8.66 (d, $J=2.6$ Hz, 20 1H).

EJEMPLO 49. N-[2-(5-Bromofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

25



30 A solución del compuesto descrito en el ejemplo 48 (0.10 g; 0.33 mmol) en anhídrido propionico (1.5 mL) se calienta at 140°C durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con diclorometano (30 mL). La fase orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio(2x15 mL), agua (15 mL), brine (15 mL), y seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con sílica gel y diclorometano/acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar el compuesto 49 (0.10 g, 35 84%) como sólido blanco.

m.p.: 199.5-200.3°C.

δ (300 MHz, DMSO): 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.50 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.67 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.90 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 8.48 (s, 1H) 8.81 (d, $J=2.6$ Hz, 1H); 11.19 (bs, 1H).

5

Intermedio 7. 4-Cloro-2-(5-clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidina

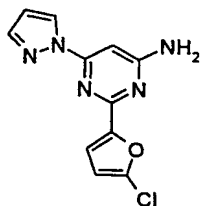
A una solución del Intermedio 5 (1.0 g; 4.0 mmol) en DMF seca (20 mL) se añade *N*-chlorosuccinimida (0.59 g; 4.4 mmol). La mezcla se calienta at 50°C durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre agua (75 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica se lava con agua (2x25 mL), brine (25 mL), se seca (Na_2SO_4), y el disolvente se evapora. 4-Cloro-2-(5-clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidina (1.12g, 99%) se obtiene como sólido blanco.

10

δ (300 MHz, CDCl_3): 6.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.82 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

15

EJEMPLO 50. 2-(5-Clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina



20

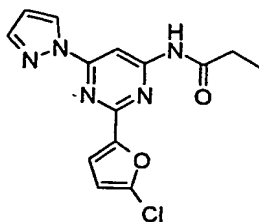
Obtenido a partir del intermedio 7 (1.17 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 48. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar 2-(5-chlorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.48 g, 44%) como sólido blanco.

25

m.p.: 209.9-211.0°C.

δ (300 MHz, DMSO): 6.58 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.72 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.37-7.36 (m, 3H); 7.85 (s, 1H); 8.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 51. *N*-[2-(5-Clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



35

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 50 (0.28 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 49. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar *N*-[2-(5-chlordeuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.23 g, 72%) como sólido blanco.

m.p.: 189.3-190.1°C.

δ (300 MHz, DMSO): 1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.64 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.78 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.92 (d, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.78 (d, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 11.16 (bs, 1 H).

Intermedio 8. 5-Metilfuran-2-carboxamidina.(HCl)

El compuesto (3.71g, 87%) se obtiene como sólido amarillo partiendo desde 5-metil-2-furonitrilo (2.85 g) usando el procedimiento descrito para el Intermedio 1.

δ (300 MHz, DMSO): 2.27 (s, 3H); 6.36 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 8.49 (bs, 4 H).

Intermedio 9. 6-Amino-2-(5-metilfuran-2-il)pirimidin-4-ol

A una solución del Intermedio 8 (3.71 g, 23 mmol) y cianoacetato de etilo (2.60 g, 23 mmol) en butanol (25 mL) se añade *tert*butoxido de potasio (5.45 g; 46 mmol). La mezcla se agita a 135°C durante 18 horas. El disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (desde 2% to 10%) como eluyente para dar 6-amino-2-(5-metilfuran-2-il)pirimidin-4-ol (1.96 g, 44%) como sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 2.19 (s, 3H) 4.82 (s, 1H) 6.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H) 6.41 (s, 2H) 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H).

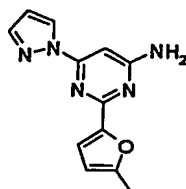
Intermedio 10. 6-Chloro-2-(5-metilfuran-2-il)pirimidin-4-ilamina

Una suspensión del Intermedio 9 (2.45 g, 10.2 mmol) y pentacloruro de fósforo (2.12g, 10.2 mmol) en oxiclورو de fósforo (7 mL) se agita a 90°C durante 2 horas. La reacción se diluye con diclorometano (50 mL) y se añade lentamente hielo. The fase orgánica se decanta y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio(2x25mL), agua (2x25 mL), brine (25 mL), y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/etanol (8%) como eluyente para dar 6-chloro-2-(5-metilfuran-2-il)pirimidin-4-ilamina (0.28 g, 13%) como sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 2.35 (s, 3H); 6.27 (s, 1H); 6.28 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.32 (bs, 2 H).

EJEMPLO 52. 2-(5-Metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

5

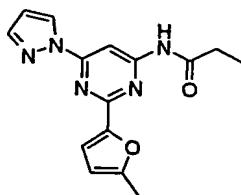


Se obtiene a partir del intermedio 9 (0.10 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar 2-(5-metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (44 mg, 36%) como sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 2.23 (s, 3H); 6.15-6.16 (m, 1H); 6.42-6.43 (m, 1H); 6.58 (s, 1H); 7.05 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 7.11 (s, 2H); 7.69 (s, 1H); 8.50 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

15

EJEMPLO 53. N-[2-(5-Metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 52 (40 mg) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 49. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/acetato de etilo (4:1) como eluyente para dar N-[2-(5-metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (11 mg, 19%) como sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.36 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.24 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 6.51 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.80-7.78 (m, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.63 (dd, $J=2.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 11.00 (bs, 1H).

30

Intermedio 11. 6-Amino-2-(furan-2-il)pirimidin-4-ol

A una solución de metóxido de sodio (44 mmol) en metanol (10 mL) se añade lentamente el intermedio 1 (1.60 g, 11 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añade cianoacetato de etilo (1.00 g, 8.8 mmol). La suspensión se mantiene a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evapora.

35

El residuo se suspende en agua (20 mL) y se acidifica a pH=6 con HCl 5N. El sólido resultante se filtra y se lava con agua (20 mL). Se obtiene 6-Amino-2-(furan-2-il)pirimidin-4-ol (0.79 g, 50%) como sólido amarillo.

5 δ (200 MHz, DMSO): 5.01 (s, 1H); 6.57 (s, 2H); 6.69 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

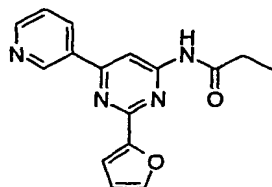
Intermedio 12. N-(6-Chloro-2-furan-2-il-pirimidin-4-il)propionamida

Una solución del Intermedio 11 (1.20 g, 6.78 mmol) y anhídrido propiónico (1.5 mL) en oxidloruro de fósforo (12 mL) se agita at 90°C durante 18 horas. El disolvente se evapora. EL aceite resultante se disuelve en diclorometano (50 mL), se lava con agua (2x 25 mL), y brine (25 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora. El sólido resultante se filtra y lava con n-pentano (20 mL) obteniéndose el intermedio 12 (1.40 g, 80%) como sólido marrón.

15 δ (200 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.59 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.10 (d, $J=1.71$ Hz, 1H); 8.38 (bs, 1H).

EJEMPLO 54. N-[2-(Furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida

20

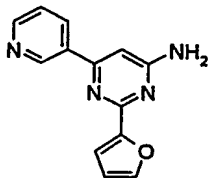


25 A una solución del intermedio 12 (1.20 g, 4.77 mmol) en 1,2-dimetoxietano (120 mL) se añaden ácido 3-piridinilborónico (0.88 g, 7.15 mmol), carbonato de potasio (1.31 g, 9.54 mmol), agua (8 mL) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (2.65 g, 2.38 mmol). La mezcla se agita at 80°C toda la noche. La reacción se filtra a través de Celite® y la fase orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio(2x50 mL), agua (2x50 mL), brine (50 mL), se seca (Na_2SO_4), y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por columna cromatográfica, eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (desde 1:6 hasta acetato de etilo puro), seguido de digestion en acetonitrilo caliente para dar N-[2-(furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.30 g, 21%) como sólido blanco.

30 m.p.: 251.8-253.2°C.

δ (200 MHz, DMSO): 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.50 (q, $J=7.5$ Hz, 2H) 6.75 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.06 (d, $J=5.6$ Hz, 2H); 8.54 (s, 1H); 8.81 (d, $J=5.6$ Hz, 2H); 11.21 (bs, 1H).

5 **EJEMPLO 55. 2-(Furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]amida**



10 A una solución de the title compuesto del ejemplo 54 (0.20 g, 0.687 mmol) en etanol (2 mL) se añade 2N HCl (2 mL). La mezcla se agita at 80°C durante 1 hora. La solución se diluye con agua (10 mL) y se añade NaOH 2N hasta pH = 10. La mezcla se extrae con diclorometano (2x10mL). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con agua (2x10mL), se secan (Na_2SO_4), y el disolvente se evapora. El sólido resultante se lava con
15 éter etílico, obteniéndose 2-(furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamida (80 mg, 49%) como sólido blanco.

m.p.: 232.7-233.1°C.

δ (200 MHz, CDCl_3) 5.13 (bs, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.37 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.93 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); 8.77 (d, $J=6.0$ Hz, 2H).

20

Intermedio 13. Tiofen-2-carboxamidina (HCl)

El compuesto (12.7 g, 85%) se obtiene como un sólido partiendo de tiofene-2-carbonitrile (10.0 g) usando el procedimiento descrito para el Intermedio 1.

δ (250 MHz, DMSO): 7.32 (m, 1H); 8.13 (m, 1H); 8.17 (m, 1H); 8.94-8.33 (bs, 3H).

25

Intermedio 14. 6-Amino-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ol

El compuesto (6.13 g, 76%) se obtiene como sólido marrón a partir del intermedio 13 (7.00 g) usando el procedimiento descrito para el Intermedio 11 (tiempo de reacción : 4 días).

30 δ (250 MHz, DMSO): 5.04 (bs, 1H); 6.52 (bs, 2H); 7.18 (bs, 1H); 7.78 (bs, 1H); 8.09 (bs, 1H).

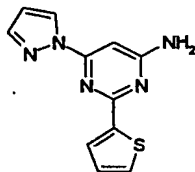
Intermedio 15. 6-Chloro-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina

35 A una suspensión del Intermedio 14 (6.30 g; 32.6 mmol) en oxiclورو de fósforo (20 mL) se mantiene a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evapora y hielo y agua se

añaden lentamente. El sólido resultante se filtra, se lava con 2N NaOH, y se seca. 6-Chloro-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina se obtiene (4.40 g, 64%) como sólido marrón.

EM (M⁺): 211

5 EJEMPLO 56. 6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina

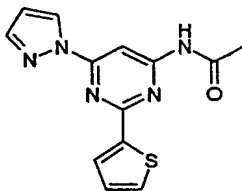


10 Obtenido a partir del intermedio 15 (3.00 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. Cristalización de éter etílico para dar 6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina (1.00 g, 27%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 6.59-6.57 (m, 1H); 6.77 (s, 1H); 7.20 -7.17 (m, 1H); 7.24 (bs, 2H); 7.72-7.70 (m, 1H); 7.85- 7.84 (m, 1H); 7.97-7.95 (m, 1H); 8.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

15

EJEMPLO 57. *N*-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acetamida



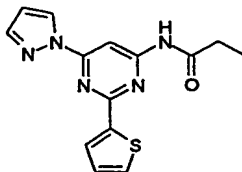
20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acetamida (0.19 g, 55%) como sólido blanco.

25

δ (250 MHz, CDCl₃): 2.20 (s, 3H); 6.44-6.43 (m, 1H); 7.08 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.43 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.74-7.73 (m, 1H); 7.91 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.59-8.57 (m, 1H).

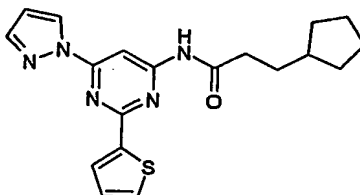
30 EJEMPLO 58. *N*-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.2 g, 54%) como sólido blanco.

- 5 δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.00-7.98 (m, 2H); 8.54 (s, 1H); 8.66-8.65 (m, 1H).

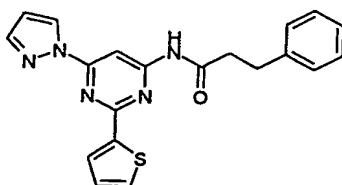
EJEMPLO 59. 3-Ciclopentil-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida



- 15 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:9) como eluyente para dar 3-ciclopentil-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.17 g, 57%) como sólido blanco.

- 20 δ (250 MHz, CDCl_3): 1.18-1.10 (m, 2H); 1.63-1.51 (m, H); 1.85-1.75 (m, 5H); 2.48 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 7.15 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.50 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.99 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 2H); 8.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 60. 3-Fenil-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida



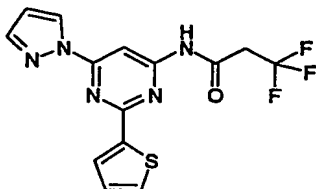
- 30 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar 3-fenil-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida (0.29 g, 94%) como sólido blanco.

- 35 δ (250 MHz, CDCl_3): 2.78 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.09 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.50 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.35-7.22 (m, 5H); 7.49 (dd, $J_1=5.2$

Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.94 (bs, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 61. 3,3,3-Trifluoro-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]

5 propionamida

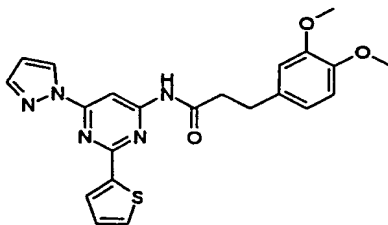


10 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar 3,3,3-trifluoro-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.33 g, 76%) como sólido blanco.

15 δ (250 MHz, CDCl_3): 3.37 (q, $J=10.3$ Hz, 2H); 6.52-6.50 (m, 1H); 7.15 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.51 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.81-7.80 (m, 1H); 7.99 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.23 (bs, 1H); 8.48 (bs, 1H); 8.65-8.64 (m, 1H).

EJEMPLO 62. 3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida

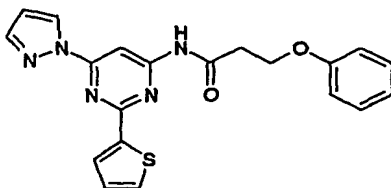
20



25 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica usando acetato de etilo/n-hexano (1:1) como eluyente para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.18 g, 51%) como sólido blanco.

30 δ (250 MHz, CDCl_3): 2.76 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.04 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.50 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.80-6.77 (m, 3H); 7.15 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.81-7.80 (m, 1H); 7.92 (bs, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 63. 3-Fenoxi-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida



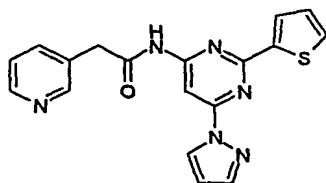
5

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar 3-fenoxi-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.28 g, 85%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.95 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 4.38 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 7.03-6.98 (m, 3H); 7.16 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.37-7.29 (m, 2H); 7.50 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.00 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.63 (bs, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

15

EJEMPLO 64. *N*-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il) acetamida



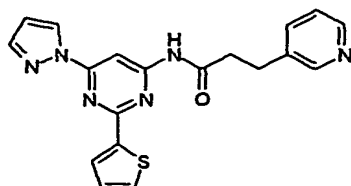
20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2.5%) como eluyente para dar *N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida (0.17 g, 56%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.82 (s, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.16-7.13 (m, 1H); 7.37-7.32 (m, 1H); 7.50 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.77-7.73 (m, 1H); 7.78 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.04 (bs, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.62-8.59 (m, 2H); 8.64 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

30

EJEMPLO 65. *N*-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) propionamida

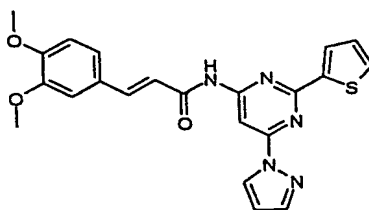


35

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (2%) como eluyente para dar *N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)propionamida (0.13 g, 43%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.81 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 3.10 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.51 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.25-7.21 (m, 1H); 7.50-7.48 (m, 1H); 7.61 (dt, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H); 7.82-7.81 (m, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.15 (bs, 1H); 8.5 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 8.54-8.52 (m, 2H); 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 66. *E*-3-(3,4-Dimetoxifenil)-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acrilamida



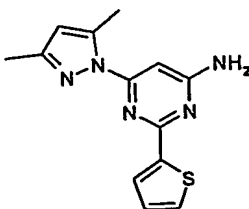
20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 56 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 20. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y diclorometano/metanol (0.5%) como eluyente para dar *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acrilamida (0.20 g, 36%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.82 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 6.68 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.09-7.02 (m, 2H); 7.28-7.23 (m, 3H); 7.66 (d, $J_1=15.5$ Hz, 1H); 7.84 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H); 7.97 (d, $J_1=1.3$ Hz, 1H); 8.12 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.82 (d, $J_1=2.7$ Hz, 1H); 11.08 (s, 1H).

30

EJEMPLO 67. 6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina



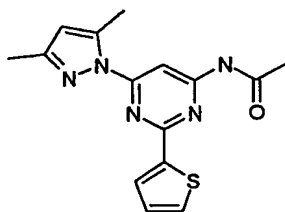
35



Obtenido a partir del intermedio 15 (3.0 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (3:10) como eluyente para dar 6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina (1.75 g, 45%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 2.19 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 6.13 (s, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.08 (bs, 2H); 7.19-7.15 (m, 1H); 7.70-7.67 (m, 1H); 7.82-7.79 (m, 1H).

10 EJEMPLO 68. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] acetamida



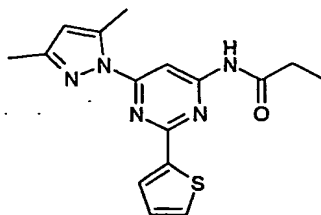
15

Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 67 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (3:10) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acetamida (80 mg, 23%) como sólido blanco.

20 δ (250 MHz, CDCl_3): 2.20 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 5.96 (s, 1H); 7.07 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.84 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.94 (bs, 1H); 8.39 (s, 1H).

EJEMPLO 69. *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida

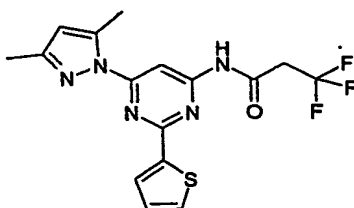
25



30 Obtenido a partir del compuesto descrito en el ejemplo 67 (0.30 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El residuo se purifica por columna cromatográfica con silica gel y acetato de etilo/n-hexano (1:4) como eluyente para dar *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.17 g, 47%) como sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.49 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.80 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.46 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.92-7.89 (m, 2H); 8.50 (s, 1H).

5 EJEMPLO 70. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida

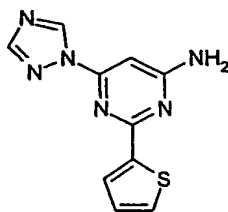


10

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 67 (0.30g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 14. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y acetato de etilo/n-hexano (15:85) como eluyente rindió *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida (55 mg, 13%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.32 (s, 3H); 2.84 (s, 3H); 3.38 (q, $J=10.0$ Hz, 2H); 6.06 (s, 1H); 7.18-7.16 (m, 1H); 7.52-7.50 (m, 1H); 7.96-7.94 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.48 (bs, 1H).

20 EJEMPLO 71. 2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina



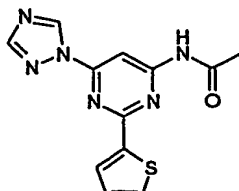
25

Obtenido a partir del Intermedio 15 (1.86 g) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 21. La cristalización en éter etílico rindió 2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (1.81 g, 84%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, MeOD): 6.67 (s, 1H); 7.06 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H); 7.88-7.86 (m, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

EJEMPLO 72. *N*-[2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida

35



5

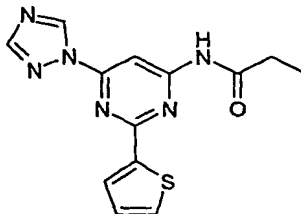
Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 71 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y acetato de etilo/n-hexano (de 1:1 a 4:1) como eluyente rindió *N*-[2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida (0.21 g, 63%) como un sólido blanco.

10

δ (250 MHz, DMSO): 2.15 (s, 3H); 7.20 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.8$ Hz, 1H); 7.79 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.11 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

15

EJEMPLO 73. *N*-[2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



20

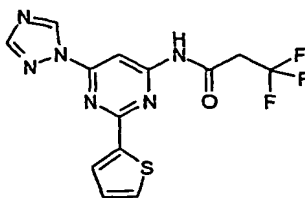
Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 71 (0.14 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La cristalización en éter etílico rindió *N*-[2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.13 g, 75%) como un sólido blanco.

25

δ (250 MHz, DMSO): 1.05 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.49 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 7.25-7.20 (m, 1H); 7.83-7.80 (m, 1H); 8.14-8.12 (m, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 11.09 (s, 1H).

30

EJEMPLO 74. 3,3,3-Trifluoro-*N*-[2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 71 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 14. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (10%) como eluyente rindió 3,3,3-trifluoro-*N*-[2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.2 mg, 47%)

5 como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 3.57 (q, $J=11.0$ Hz, 2H); 7.09-7.04 (m, 1H); 7.68-7.65 (m, 1H); 8.00-7.97 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 9.45 (s, 1H); 11.31 (s, 1H).

Intermedio 16. 3-Metiltiofeno-2-carboxamidina (HCl)

10 3-Metiltiofeno-2-carboxamidina (HCl), (3.25 g, 43%), se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-metiltiofeno-2-carbonitrilo (5.26 g) siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del Intermedio 1.

δ (300 MHz, DMSO): 2.36 (s, 3H); 7.42 (bs, 4H); 8.24 (s, 1H).

15 Intermedio 17. 6-Amino-2-(3-metiltiofen-2-il)pirimidin-4-ol

Obtenido a partir del Intermedio 16 (3.20 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 11. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente seguida de una purificación HPLC semi-preparativa rindió 6-amino-2-(3-metiltiofen-2-il)pirimidin-4-ol (80 mg, 2%)

20 como un sólido blanco.

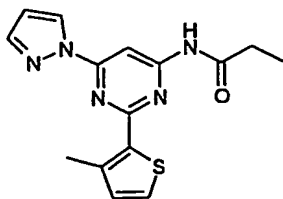
δ (300 MHz, DMSO): 2.36 (s, 3H); 5.07 (s, 1H); 6.36 (bs, 2H); 6.82 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=4.9$ Hz, 1H).

Intermedio 18. *N*-[6-Cloro-2-(3-metiltiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida

25 Obtenido a partir del Intermedio 17 (80 mg) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 12. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno como eluyente rindió *N*-[6-Cloro-2-(3-metiltiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (40 mg, 37%) como un sólido blanco.

30 δ (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.36-2.37 (m, 5H); 6.92 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.78 (s, 1H).

EJEMPLO 75. *N*-[2-(3-Metiltiofen-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida



Obtenido a partir del Intermedio 18 (40 mg) mediante el procedimiento utilizado en el
5 Ejemplo 21. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y acetato
de etilo/cloruro de metileno (1:5) como eluyente rindió *N*-[2-(3-metiltiofen-2-il)-6-(pirazol-
1-il)pirimidin-4-il] propionamida (5 mg, 11%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 1.10 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); 2.54 (q, *J*=7.6 Hz, 2H); 2.74 (s, 3H); 6.68-
6.67 (m, 1H); 7.08 (d, *J*=5.1 Hz, 1H); 7.95-7.94 (m, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.63 (d, *J*=5.1 Hz,
10 1H); 10.89 (bs, 1H).

Intermedio 19. 3-Amino-3-(furan-2-il)acrilonitrilo

A una solución de diisopropilamina (0.92 g, 9.13 mmol) en THF anhidro (17 mL),
enfriada a -78°C, se añadieron lentamente 5.85 mL de una solución de *n*-butillitio 1.56 M
15 en hexano. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y a continuación se añadió
lentamente una solución de acetonitrilo (0.33 g, 8.06 mmol) en THF anhidro (3.5 mL).
Después de 30 minutos a la misma temperatura, se añadió una solución de furano-2-
carbonitrilo (0.50 g, 5.37 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 20
minutos y a temperatura ambiente overnight. Se añadió agua (6 mL) y el disolvente se
20 evaporó a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en agua (50 mL) y se
extrajo con cloruro de metileno (3x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con
brine (2x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó a presión
reducida. El producto final (0.70g, 97%) se obtuvo como un sólido marrón, que se utilizó
en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

Intermedio 20. 4-Amino-6-(furan-2-il)pirimidina-2-tiol

A una solución del Intermedio 19 (1.38 g, 10.3 mmol) en etanol (17 mL) se añadieron
etóxido sódico (1.54 g, 22.63 mmol) y tiourea (1.56 g, 22.63 mmol). La mezcla se
mantuvo a reflujo durante 45 horas. La suspensión obtenida se enfrió y se añadieron 12
30 mL de agua. La solución se acidificó con HCl 1N hasta pH=5. El sólido resultante se
filtró, lavó con agua (2x20 mL), éter etílico (10 mL) y se secó. 4-amino-6-(furan-2-
il)pirimidina-2-tiol (1.20g, 60%) se obtuvo como un sólido.

δ (250 MHz, DMSO): 6.27 (s, 1H); 6.71 (dd, *J*₁=3,4 Hz, *J*₂=1,7 Hz, 1H); 7.76-7.53 (m,
2H); 7.95 (dd, *J*₁=1,7 Hz, *J*₂=0,8 Hz, 1H); 12.14 (bs, 1H).

Intermedio 21. 6-(Furan-2-il)-2-metilsulfanilpirimidin-4-ilamina

A una solución del Intermedio 20 (1.87 g, 9.68 mmol) en NaOH al 10% (15 mL) se añadió ioduro de metilo (1.51 g, 10.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y se añadió HCl 2N hasta pH=10. El sólido resultante se filtró, lavó con agua (2x20 mL) y se secó. 6-(Furan-2-il)-2-metilsulfanilpirimidin-4-ilamina se obtuvo (1.90 g, 95%) como un sólido blanco.

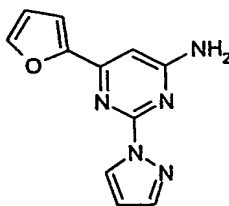
δ (400 MHz, MeOD): 3.46 (s, 3H); 7.48 (s, 1H); 7.52 (dd, $J_1=3,4$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, 1H); 8.08 (dd, $J_1=3,4$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 1H); 8.59 (dd, $J_1=1,7$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 1H).

Intermedio 22. 6-(Furan-2-il)-2- metanosulfonilpirimidin-4-ilamina

A una suspensión enfriada a 0°C del Intermedio 21 (1.90 g, 9.20 mmol) en cloroformo (70 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (70%) (4.53 g, 18.39 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. El disolvente se evaporó parcialmente bajo presión reducida y el sólido resultante se filtró, lavó con éter etílico y se secó obteniéndose 1.36 g del producto final. La solución orgánica se lavó con NaOH 2N (2x25 mL), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose 0.47 g del producto final. (rendimiento global: 83%).

δ (400 MHz, MeOD): 4.27 (s, 3H); 7.6 (dd, $J_1=3,4$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.27 (dd, $J_1=3,4$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 1H); 8.68 (dd, $J_1=1,7$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 76. 6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina



25

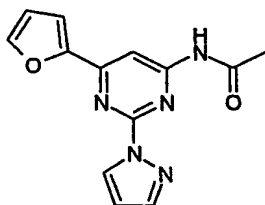
A una solución del Intermedio 22 (1.16 g, 4.85 mmol) en DMSO anhidro (20 mL) se añadió pirazol (0.36 g, 5.33 mmol) y carbonato de cesio (1.71 g; 5.33 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 2.5 horas y se mantuvo a temperatura ambiente overnight. La solución se vertió sobre agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x50 mL), brine (50 mL), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (5%) como

eluyente y el sólido resultante se lavó con éter etílico. 6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.56 g, 51%) se obtuvo como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 5.33 (bs, 2H); 6.47- 6.46 (m, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 6.68 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

5

EJEMPLO 77. *N*-[6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida



10

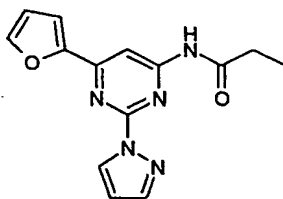
Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 76 (0.20 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente rindió *N*-[6-(furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida (0.19 g, 80%) como un sólido blanco.

15

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.21 (s, 3H); 6.46 (bs, 1H); 6.56-6.55 (m, 1H); 7.31 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.55 (bs, 1H); 8.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

EJEMPLO 78. *N*-[6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

20



25

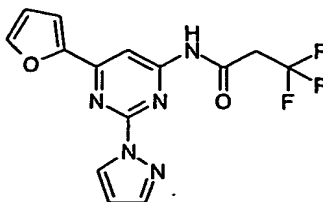
Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 76 (0.28 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente rindió *N*-[6-(furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (84 mg, 24%) como un sólido amarillo claro.

30

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 2.47 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.49-6.48 (m, 1H); 6.58-6.57 (m, 1H); 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.34 (bs, 1H); 8.36 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

EJEMPLO 79. 3,3,3-Trifluoro-*N*-[6-(furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

35

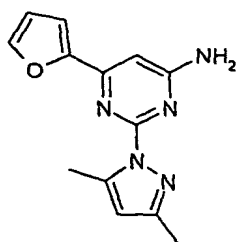


5 Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 76 (0.25 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 14. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (4%) como eluyente rindió 3,3,3-trifluoro-*N*-[2-(furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.19 mg, 49%) como un sólido blanco.

10 δ (250 MHz, CDCl_3): 3.32 (q, $J=9.8$ Hz, 2H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 7.37 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.68 (bs, 1H).

EJEMPLO 80. 2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-ilamina

15



20

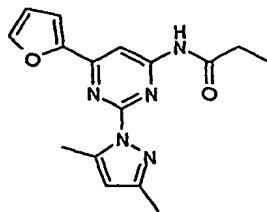
Obtenido a partir del Intermedio 22 (3.00 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 76. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloroformo/isopropanol (1:1) como eluyente, seguida de una segunda cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (5%) como eluyente rindió 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-ilamina (0.15 g, 5%) como un sólido blanco.

25

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.33 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 5.18 (bs, 2H); 6.01 (s, 1H); 6.54 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.63 (s, 1H); 7.15-7.13 (m, 1H); 7.55-7.54 (m, 1H).

EJEMPLO 81. *N*-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il] propionamida

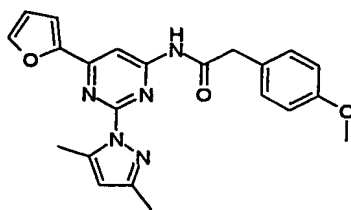
30



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 80 (95 mg) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (10%) como eluyente rindió *N*-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il] propionamida (50 mg, 43%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.75 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 7.24-7.23 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.27 (bs, 1H); 8.33 (s, 1H).

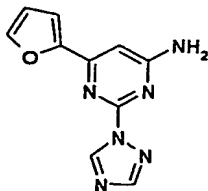
10 **EJEMPLO 82.** *N*-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 80 (100 mg) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (10%) como eluyente rindió *N*-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida (50 mg, 30%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.32 (s, 3H); 2.71 (s, 3H); 3.69 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.03 (s, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.24-7.20 (m, 3H); 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); 8.35 (s, 2H).

25 **EJEMPLO 83.** 6-(Furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

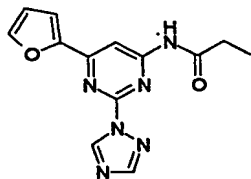


A una solución del Intermedio 22 (0.21 g, 0.88 mmol) en DMF anhidra (3 mL) se añadieron [1,2,4]triazol (60 mg, 0.88 mmol) y carbonato de potasio (0.12 g; 0.88 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. La solución se vertió sobre agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x10 mL), brine (10 mL), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La

purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno como eluyente rindió 6-(furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (70 mg, 35%) como un sólido blanco.

5 δ (200 MHz, DMSO): 6.70 (s, 1H); 6.73-6.72 (m, 1H); 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.57 (bs, 2H); 7.93-7.92 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).

EJEMPLO 84. N-[6-(Furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida



10

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 83 (45 mg) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 49. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (1%) como eluyente rindió N-[6-
15 (furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (16 mg, 28%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 1.16 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.66 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.43 (dd, $J_1=3.4$; $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.79 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.34 (s, 1H); 11.16 (bs, 1H);

20

Intermedio 23. 3-Amino-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo

A una solución de piridina-2-carbonitrilo (5.0 g, 48.0 mmol) en tolueno (175 mL) se añadió *tert*butóxido de potasio (16.2 g, 0.144 mol) y acetonitrilo (3.94 g, 96.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se
25 añadió solución saturada de bicarbonato de potasio (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter etílico (2x200 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto final (5.44 g, 78%) se obtuvo como un sólido marrón claro que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

30 Intermedio 24. 4-Amino-6-(piridin-2-il)pirimidina-2-tiol

Obtenido a partir del Intermedio 23 (1.14 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 20. La cristalización en éter etílico rindió 4-amino-6-(piridin-2-il)pirimidina-2-tiol (1.28 g, 80%) como un sólido blanco.

35 δ (250 MHz, DMSO): 6.70 (bs, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.79 (bs, 1H); 8.15-7.98 (m, 2H); 8.74 (m, 1H); 11.21 (bs, 1H).

Intermedio 25. 2-Metilsulfanil-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina

Obtenido a partir del Intermedio 24 (4.0 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 21. La cristalización en éter etílico rindió el producto final (4.16 g, 97%) como un sólido color naranja.

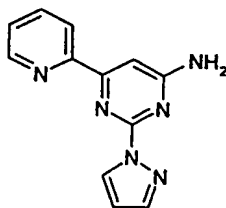
EM (M⁺): 218.

Intermedio 26. 2-Metanosulfonil-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina

Obtenido a partir del Intermedio 25 (4.16 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 22. La cristalización en éter etílico rindió 2-metanosulfonil-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina (3.89 g, 82%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 3.38 (s, 3H); 7.59-7.53 (m, 2H); 7.86 (bs, 1H); 8.05-7.97 (m, 1H); 8.34 (m, 1H); 8.73 (m, 1H).

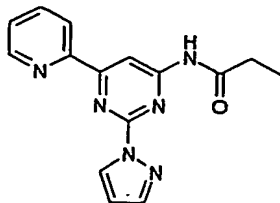
EJEMPLO 85. 2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina



Obtenido a partir del Intermedio 26 (0.43 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 76. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente rindió 2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina (0.25 g, 47%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 6.54 (t, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.46 (bs, 2H); 7.56-7.50 (m, 1H); 7.78-7.77 (m, 1H); 7.99 (dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); 8.71 (d, $J=2.7$ Hz, 2H).

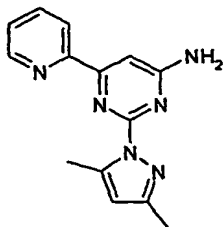
EJEMPLO 86. N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 85 (0.19 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente rindió *N*-[2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.15 g, 65%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.49 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.53-6.51 (m, 1H); 7.45-7.39 (m, 1H); 7.90-7.83 (m, 2H); 8.30 (bs, 1H); 8.47 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.77-8.72 (m, 2H); 9.08 (s, 1H).

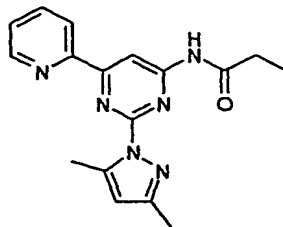
10 EJEMPLO 87. 2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina



Obtenido a partir del Intermedio 26 (3.90 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 76. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/acetonitrilo (de 4:1 a 1:4) como eluyente, seguida de una segunda cromatografía en columna de sílica gel empleando cloruro de metileno/acetonitrilo/metanol (1:4:0.25) como eluyente rindió 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina (0.42 g, 10%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 5.26 (bs, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.85 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.38-8.34 (m, 1H); 8.70-8.67 (m, 1H).

25 EJEMPLO 88. *N*-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il] propionamida

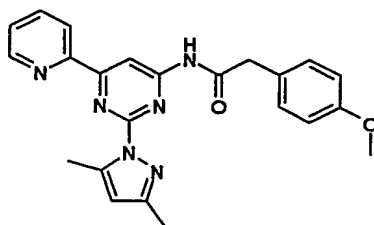


Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 87 (0.17 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a

cloruro de metileno/metanol 95:5) como eluyente rindió *N*-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.10 g, 64%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.81 (s, 3H); 6.08 (s, 1H); 7.40 (ddd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.85 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.36-8.31 (m, 2H); 8.76-8.73 (m, 1H); 9.05 (s, 1H).

EJEMPLO 89. *N*-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida.



10

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 87 (0.17 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de 1% a 5%) como eluyente, seguida de una segunda cromatografía en columna de silica gel empleando cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 90:10) como eluyente rindió *N*-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida (94 mg, 31%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.07 (s, 1H); 6.89-6.87 (m, 1H); 6.93-6.91 (m, 1H); 7.26-7.21 (m, 2H); 7.40 (ddd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 7.84 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.25 (bs, 1H); 8.33 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.74 (dt, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 9.06 (s, 1H).

25

Intermedio 27. 3-Amino-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo

Obtenido a partir de piridina-3-carbonitrilo (5.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 23 (tiempo de reacción: 3 días). La cristalización en éter etílico rindió 3-amino-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo (2.81 g, 40%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 4.58 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 7.46 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.6$ Hz, 1H); 7.98-7.93 (m, 1H); 8.64 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 8.77 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

30

Intermedio 28. 4-Amino-6-(piridin-3-il)pirimidina-2-tiol

Obtenido a partir del Intermedio 27 (2.81 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 20. La cristalización en éter etílico rindió 4-amino-6-(piridin-3-il)pirimidina-2-tiol (3.28 g, 83%) como un sólido blanco.

- 5 δ (200 MHz, DMSO): 7.53 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 2H); 7.67 (s, 2H); 8.12-8.07 (m, 1H); 8.71 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.40 (bs, 1H).

Intermedio 29. 2-Metilsulfanil-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina

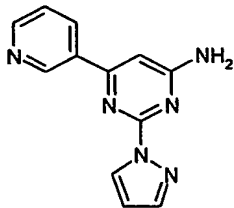
- 10 Obtenido a partir del Intermedio 28 (3.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 21. La cristalización en éter etílico rindió el producto final (2.96 g, 92%) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

Intermedio 30. 2-Metanosulfonil-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina

- 15 Obtenido a partir del Intermedio 29 (2.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 22. La cristalización en éter etílico rindió 2-metanosulfonil-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (1.90 g, 83%) como un sólido blanco.

EM (M⁺): 250

20 **EJEMPLO 90. 2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina**

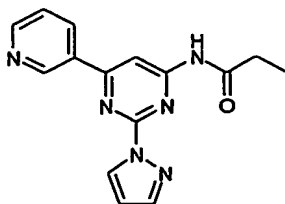


25

Obtenido a partir del Intermedio 30 (1.00 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 76. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de 2% a 3%) como eluyente rindió 2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (0.24 g, 25%) como un sólido blanco.

- 30 δ (250 MHz, DMSO): 6.55-6.53 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.45 (bs, 2H); 7.56 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.9$ Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.46-8.41 (m, 1H); 8.72-8.69 (m, 2H); 9.26-9.24 (m, 1H).

EJEMPLO 91. N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida

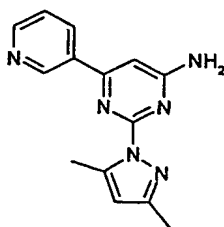


35

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 90 (0.14 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente, seguida de una segunda cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (5%) como eluyente rindió *N*-[2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida (54 mg, 31%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.63 (m, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 7.65-7.60 (m, 1H); 7.88-7.87 (m, 1H); 8.51 (t, $J=1.4$ Hz, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.78 (dd, $J_1=4.6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.84 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.5$ Hz, 1H); 9.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H); 11.36 (s, 1H).

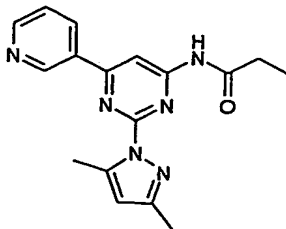
EJEMPLO 92. 2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina



Obtenido a partir del Intermedio 30 (1.77 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 76. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (4%) como eluyente rindió 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (0.35 g, 8%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.18 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 6.09 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.37 (bs, 2H); 7.56 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 8.34 (dt, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 8.69 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 9.17 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

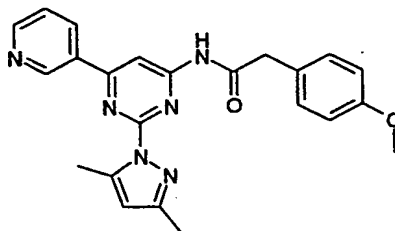
EJEMPLO 93. *N*-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 92 (0.15 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 98:2) como eluyente rindió *N*-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida (74 mg, 41%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.80 (s, 3H); 6.09 (s, 1H); 7.46 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H); 8.40-8.35 (m, 2H); 8.54 (s, 1H); 8.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.77-8.74 (m, 1H); 9.39-9.38 (m, 1H).

10 **EJEMPLO 94.** *N*-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida



15

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 92 (0.15 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 95:5) como eluyente rindió *N*-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida (0.20 g, 86%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.07 (s, 1H); 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.47-7.42 (m, 1H); 8.40-8.33 (m, 2H); 8.56 (s, 1H); 8.76-8.73 (m, 1H); 9.38-9.36 (m, 1H).

25

Intermedio 31. 3-Amino-3-(piridin-4-il)acrilonitrilo

Obtenido a partir de piridina-4-carbonitrilo (5.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 23 (tiempo de reacción: 12 horas). La cristalización en éter etílico rindió 3-amino-3-(piridin-4-il)acrilonitrilo, que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

30

Intermedio 32. 4-Amino-6-(piridin-4-il)pirimidina-2-tiol

Obtenido a partir del Intermedio 31 mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 20. La cristalización en éter etílico rindió 4-amino-6-(piridin-4-

il)pirimidina-2-tiol (7.43 g, rendimiento global: 76%) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

Intermedio 33. 2-Metilsulfanil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina

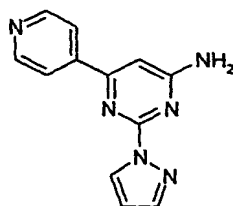
5 Obtenido a partir del Intermedio 32 (7.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 21. La cristalización en éter etílico rindió el producto final (6.12 g, 82%) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

Intermedio 34. 2-Metanosulfonil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina

Obtenido a partir del Intermedio 33 (2.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 22. La cristalización en éter etílico rindió 2-metanosulfonil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina (2.29 g, 99%) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

15

EJEMPLO 95. 2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina



20

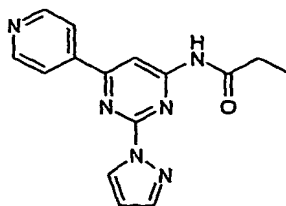
Obtenido a partir del Intermedio 34 (2.00 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 76. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (3%) como eluyente rindió 2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina (0.32 g, 17%) como un sólido blanco.

25

δ (250 MHz, DMSO): 6.56-6.54 (m, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.53 (bs, 2H); 7.79-7.78 (m, 1H); 8.02-8.00 (m, 2H); 8.70-8.68 (m, 1H); 8.76-8.74 (m, 2H).

EJEMPLO 96. N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida

30



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 95 (0.15 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente rindió *N*-[2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida (64 mg, 22%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 1.10 (t, $J=7.7$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.7$ Hz, 2H); 6.65-6.63 (m, 1H); 7.89-7.88 (m, 1H); 8.12-8.10 (m, 2H); 8.59 (s, 1H); 8.83-8.80 (m, 3H); 11.4 (bs, 1H).

Intermedio 35. 3-(Furan-2-il)-3-oxopropionic acid etil ester

A una solución de hidruro sódico al 60% (95.4 mmol) en carbonato de dietilo (90 mL) se añadió lentamente 2-acetilfurano (5.50 g, 45.4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo y se añadió ácido acético (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x75 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x50 mL), brine (50 mL), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en columna de sílica gel y acetato de etilo/*n*-hexano (4:1) como eluyente rindió el producto final (5.90 g, 71%) como un aceite rojizo.

δ (200 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 3.86 (s, 2H); 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.28 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.62 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

Intermedio 36. 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ol

A una solución de *tert*butóxido de potasio (0.87 g, 7.79 mmol) en butanol (3 mL) se añadieron Intermedio 35 (1.00 g, 5.49 mmol) y piridina-2-carboxamida (HCl) (1.08 g, 6.86 mmol). La mezcla se calentó a 135°C durante 5 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con *n*-pentano. La purificación mediante cromatografía flash en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (de 1% a 3%) como eluyente rindió 6-(furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ol (0.33 g, 25%) como un sólido blanco.

δ (200 MHz, CDCl_3): 6.58 (s, 1H); 6.75 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.66-7.72 (m, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.06-8.14 (m, 1H); 8.49 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); 8.77 (d, $J=4.7$ Hz, 1H).

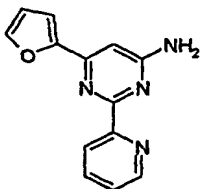
Intermedio 37. 4-Cloro-6-(furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidina

Obtenido a partir del Intermedio 36 (0.33 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 10. 4-Cloro-6-(furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidina (0.36 g, 78%) se obtuvo como un sólido marrón.

EM (M⁺): 257.

EJEMPLO 97. 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina

5

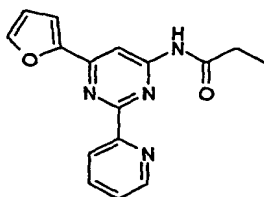


10 Obtenido a partir del Intermedio 37 (0.28 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 48. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (5%) como eluyente rindió 6-(furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina (0.16 mg, 62%) como un sólido blanco.

15 δ (300 MHz, CDCl₃): 5.55 (bs, 2H); 6.51 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.26 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 1 H); 7.52-7.51 (m, 1H); 7.80 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 8.77-8.74 (m, 1H).

EJEMPLO 98. N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida

20



25 Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 97 (0.10 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 49. La cristalización en n-pentano rindió N-[6-(furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (63 mg, 51%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl₃): 1.24 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.45 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 6.56 (dd, $J_1=3.4$, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.36 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.43-7.39 (m, 1H); 7.60-7.59 (m, 1H); 7.88 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.48 (s, 2H); 8.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 8.82-8.81 (m, 1H).

30

Intermedio 38. 3-Metilpiridina-2-carboxamidina (HCl)

Obtenido a partir de 3-metilpiridina-2-carbonitrilo (5.15 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 1. La cristalización en éter etílico rindió el producto final (3.13 g, 42%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 2.41 (s, 3H); 7.56-7.67 (m, 5H); 8.40 (s, 1H); 8.56 (d, $J=3.8$ Hz, 1H).

5 **Intermedio 39. 6-Amino-2-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol**

Obtenido a partir del Intermedio 38 (2.91 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 11. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (de 2% a 5%) como eluyente rindió 6-amino-2-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol (0.58 g, 17%) como un sólido blanco.

10 δ (300 MHz, DMSO): 2.52 (s, 3H); 5.05 (s, 1H); 6.57 (s, 2H); 7.47 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 8.50 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 11.26 (bs, 1H).

Intermedio 40. N-[6-Cloro-2-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida

15 Obtenido a partir del Intermedio 39 (0.60 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 12. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (5%) como eluyente rindió N-[6-Cloro-2-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.14 g, 17%) como un sólido blanco.

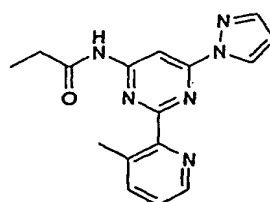
20 δ (300 MHz, DMSO): 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.40-2.50 (m, 5H); 7.60 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 8.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.60 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 11.40 (bs, 1H).

EJEMPLOS 99 y 100. 2-(3-Metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina y N-[2-(3-metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

25



Ejemplo 99



Ejemplo 100

30

Obtenidos a partir del Intermedio 40 (0.14 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 21 (temperatura de reacción: 110°C). La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (2%) como eluyente rindió 2-(3-metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (12 mg, 8%) y N-[2-(3-metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida (5 mg, 4%) como sólidos blancos.

35

Ejemplo 99: δ (300 MHz, DMSO): 2.33 (s, 3H); 6.54 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.31 (bs, 2H); 7.37 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.74-7.71 (m, 1H); 7.85 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.38 (bs, 1 H) 8.44 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.50 (dd, $J_1=2.75$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 100: δ (300 MHz, DMSO): 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.40 (s, 1H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.63 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.81-7.78 (m, 1H); 7.96-7.94 (m, 1H); 8.51-8.49 (m, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 11.24 (bs, 1H).

10 **Intermedio 41. Piridina-3-carboxamida (HCl)**

Obtenido a partir de piridina-3-carbonitrilo (10.0 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 1. La cristalización en éter etílico rindió el producto final (11.64 g, 99%) como un sólido blanco.

15 δ (200 MHz, DMSO): 7.66-7.70 (m, 1H); 8.23 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); 8.80-8.90 (m, 5H); 9.00 (s, 1H).

Intermedio 42. 2-(Piridin-3-il)pirimidina-4,6-diol

Obtenido a partir del Intermedio 41 (11.64 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 2. La cristalización en éter etílico rindió el producto final (13.68 g, 75%) como un sólido blanco.

EM (M⁺): 189.

Intermedio 43. 4,6-Dicloro-2-(piridin-3-il)pirimidina

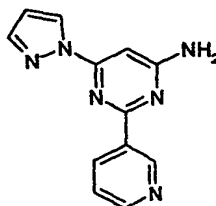
25 Obtenido a partir del Intermedio 42 (12.80 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 3 (tiempo de reacción: 40 horas). La cristalización en éter etílico rindió 4,6-dicloro-2-(piridin-3-il)pirimidina (6.50 g, 42%) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

Intermedio 44. 6-Cloro-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina

30 Obtenido a partir del Intermedio 43 (2.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 48 (tiempo de reacción: 21 horas). La cristalización en éter etílico rindió 6-cloro-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (2.14 g, 78%) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

EJEMPLO 101. 6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina

5

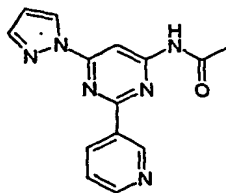


Obtenido a partir del Intermedio 44 (1.80 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 21. La cristalización en éter etílico rindió 6-(pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (1.40 g, 67%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 6.61-6.59 (m, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.35 (bs, 2H); 7.57-7.51 (m, 1H); 7.87-7.86 (m, 1H); 8.71-8.66 (m, 2H); 8.86-8.83 (m, 1H); 9.55-9.53 (m, 1H).

EJEMPLO 102. N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]acetamida

15

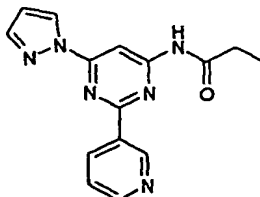


Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 101 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (4%) como eluyente rindió N-[6-(pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]acetamida (80 mg, 23%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl₃): 2.33 (s, 3H); 6.53-6.51 (m, 1H); 7.46-7.40 (m, 1H); 7.83-7.82 (m, 1H); 8.56 (bs, 1H); 8.70-8.64 (m, 3H); 8.75-8.72 (m, 1H); 9.65-9.64 (m, 1H).

EJEMPLO 103. N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida

30



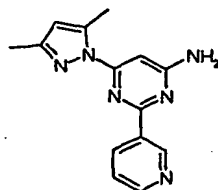
Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 101 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (4%) como eluyente rindió N-[6-

(pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.16 g, 41%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.30 (t, $J=7.6$, 3H); 2.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.53-6.51 (m, 1H); 7.46-7.40 (m, 1H); 7.82-7.81 (m, 1H); 8.36 (bs, 1H); 8.75-8.64 (m, 4H); 9.64-9.63 (m, 1H).

5

EJEMPLO 104. 6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina



10

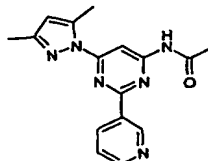
Obtenido a partir del Intermedio 44 (1.50 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 21. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (5%) como eluyente rindió 6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (1.25 g, 63%) como un sólido blanco.

15

δ (250 MHz, DMSO): 2.20 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 6.15 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.18 (bs, 2H); 7.56-7.51 (m, 1H); 8.53-8.52 (m, 1H); 8.69-8.66 (m, 1H); 9.42-9.41 (m, 1H).

EJEMPLO 105. N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] acetamida

20



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 104 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (4%) como eluyente, seguida de una segunda cromatografía en columna de silica gel empleando acetato de etilo/n-hexano/metanol (85:13:2) como eluyente rindió N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]acetamida (92 mg, 26%) como un sólido blanco.

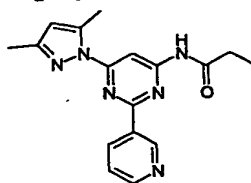
30

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.30 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 6.04 (s, 1H); 7.41 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 8.46 (bs, 1H); 8.60-8.55 (m, 2H); 8.71 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 9.58-9.56 (m, 1H).

EJEMPLO
propionamida

106.

***N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]**



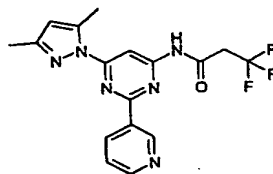
5

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 104 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de 4% a 10%) como eluyente rindió
10 *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.13 g, 34%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.29 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.83 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7.42 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.60 (dt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.72 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 9.59-9.57 (m, 1H).

15

EJEMPLO **107.** ***N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-**
trifluoropropionamida

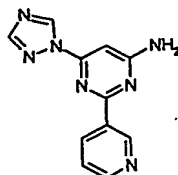


20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 104 (0.30 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 14. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de 4% a 10%) como eluyente rindió
25 *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida (0.11 g, 28%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 2.24 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 3.77 (q, $J=10.9$ Hz, 2H); 6.25 (s, 1H); 7.61 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.60 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.75 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 9.46 (s, 1H); 11.41 (s, 1H).

30 **EJEMPLO 108. 2-(Piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina**

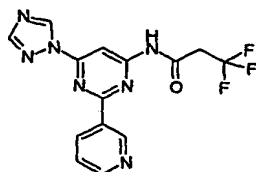


Obtenido a partir del Intermedio 44 (1.50 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 21. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (4%) como eluyente rindió 2-(piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina (0.26 g, 15%) como un sólido blanco.

5 δ (250 MHz, DMSO): 6.83 (s, 1H); 7.57-7.52 (m, 3H); 8.34 (s, 1H); 8.74-8.69 (m, 2H); 9.58-9.57 (m, 1H); 9.67 (s, 1H).

EJEMPLO 109. 3,3,3-Trifluoro-N-[2-(piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

10



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 108 (0.15 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 14. La purificación mediante cromatografía en
15 columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de 4% a 10%) como eluyente rindió 3,3,3-trifluoro-N-[2-(piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida (73 mg, 33%) como un sólido blanco.

δ (250 MHz, DMSO): 3.83 (q, $J=10.9$ Hz, 2H); 7.95-7.90 (m, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.97-8.93 (m, 1H); 9.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 9.74 (bs, 1H); 9.95 (s, 1H); 11.81 (s, 1H).

20

Intermedio 45. 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ol

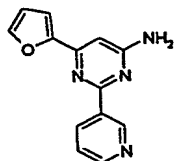
Obtenido a partir del Intermedio 35 (1.00 g) y del Intermedio 41 (1.08 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 36. La cristalización en n-pentano rindió el producto final (0.27 g, 20%) como un sólido marrón.

25 δ (200 MHz, DMSO): 6.26 (s, 1H); 6.64 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.12 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.44-7.50 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.62 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 9.41 (s, 1H).

Intermedio 46. 4-Cloro-6-(furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidina

Obtenido a partir del Intermedio 45 (0.69 g) mediante el procedimiento utilizado en la
30 preparación del Intermedio 10. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 85:15) rindió el producto final (0.32 g, 43%) como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin realizar otras caracterizaciones.

EJEMPLO 110. 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina



5

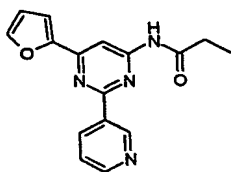
Obtenido a partir del Intermedio 46 (0.32 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 48. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno como eluyente rindió 6-(furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina (80 mg, 27%) como un sólido blanco.

10

δ (300 MHz, DMSO): 6.69 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); 6.70 (s, 1H); 7.15 (bs, 2H); 7.28 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.51 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.89 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.61 (dt, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); 8.66 (bs, 1H); 9.47 (bs, 1H).

15

EJEMPLO 111. N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida



20

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 110 (55 mg) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 49. La cristalización en n-pentano rindió N-[6-(furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida (28 mg, 41%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.79-6.77 (m, 1H); 7.51 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.59 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 1H); 8.03-8.02 (m, 1H); 8.37 (s,

25

1H); 8.75-8.68 (m, 2H); 9.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 11.01 (s, 1H).

Intermedio 47. 6-Amino-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ol

Obtenido a partir de piridina-4-carboxamida (clorhidrato) (2.13 g), mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 6. La cristalización en éter etílico

30

rindió el producto final (1.22 g, 48%) como un sólido blanco.

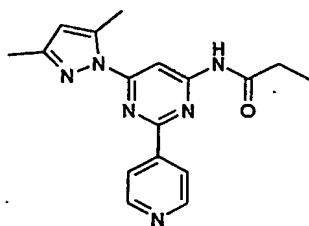
δ (300 MHz, DMSO): 5.27 (s, 1H); 6.70 (s, 2H); 8.00 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.71 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 11.74 (bs, 1H).

Intermedio 48. N-[6-Cloro-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida

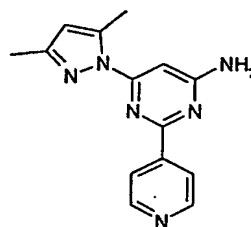
Obtenido a partir del Intermedio 47 (1.22 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 12. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y acetato de etilo/n-hexano (de 2:1 a 4:1) como eluyente rindió 0.90 g impuros de *N*-[6-Cloro-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida. La purificación (0.49 g) mediante cromatografía en columna de silica gel y cloroformo/metanol (3%) como eluyente rindió el producto final (0.35 g, 38%) como un sólido blanco.

δ (200 MHz, CDCl_3): 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.57 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 8.20 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.40 (bs, 1H); 8.80 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

EJEMPLOS 112 y 113. *N*-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida y 6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina



Ejemplo 112.



Ejemplo 113.

Obtenidos a partir del Intermedio 48 (0.17 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 21 (temperatura de reacción: 85°C, tiempo de reacción: 20 horas). La purificación mediante HPLC semi-preparativo rindió *N*-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida (19 mg, 9%) y 6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina (5 mg, 3%) como sólidos blancos.

Ejemplo 112: δ (300 MHz, CDCl_3): 1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.53 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 2.85 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 8.12 (bs, 1H); 8.17 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.70 (s, 1H); 8.77 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 113: δ (300 MHz, CDCl_3): 2.33 (s, 3H); 2.84 (s, 3H); 5.02 (bs, 2H); 6.06 (s, 1H); 7.00 (s, 1H); 8.21-8.19 (m, 2H); 8.76 (bs, 2H).

Intermedio 49. 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ol

Obtenido a partir del Intermedio 35 (1.00 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 36. La cristalización en n-pentano rindió el producto final (0.38 g, 29%) como un sólido marrón.

δ (200 MHz, DMSO): 6.74 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 8.16 (d, $J=6.4$ Hz, 2H); 8.79 (d, $J=6.4$ Hz, 2H).

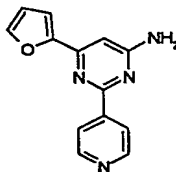
Intermedio 50. 4-Cloro-6-(furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidina

5 Obtenido a partir del Intermedio 49 (0.63 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 15 (tiempo de reacción: 2 horas). 4-Cloro-6-(furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidina (0.51 g, 76%) se obtuvo como un sólido marrón.

δ (200 MHz, CDCl_3): 6.66-6.68 (m, 1H); 7.49 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.65 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.44 (d, $J=4.9$ Hz, 2H); 8.83 (d, $J=4.9$ Hz, 2H).

10

EJEMPLO 114. 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina



15

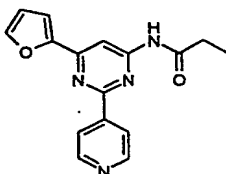
Obtenido a partir del Intermedio 50 (0.51 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 48. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 98:2) como eluyente rindió 6-(furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina (0.24 g, 51%) como un sólido blanco.

20

δ (300 MHz, CDCl_3): 4.99 (bs, 2H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.28 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.55-7.54 (m, 1H); 8.25 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.72 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

EJEMPLO 115. N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida

25



Obtenido a partir del compuesto descrito en el **Ejemplo 114** (0.14 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 49. La cristalización en éter etílico rindió N-[6-(furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida (0.13 g, 75%) como un sólido blanco.

30

δ (300 MHz, DMSO): 1.10 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.78 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.51 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 8.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.41 (s, 1H); 8.80 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 11.07 (s, 1H).

35

Intermedio 51. 6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-ol

Obtenido a partir del Intermedio 35 (1.00 g) y tiazol-2-carboxamida (HCl) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 36. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloroformo/metanol (5%) como eluyente rindió el producto final (0.40 g, 29%) como un sólido blanco.

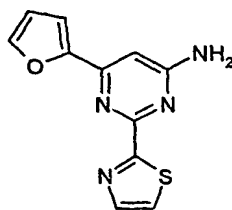
δ (300 MHz, CDCl_3): 6.60 (s, 1H); 6.74-6.72 (m, 1H); 7.27-7.24 (m, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.15-8.12 (m, 2H).

Intermedio 52. 4-Cloro-6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidina

Obtenido a partir del Intermedio 51 (0.39 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 10. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno como eluyente rindió 4-cloro-6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidina (0.20 g, 48%) como un sólido amarillo claro.

δ (300 MHz, CDCl_3): 6.64-6.62 (m, 1H); 7.53-7.51 (m, 1H); 7.59-7.57 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 8.09 (s, 1H).

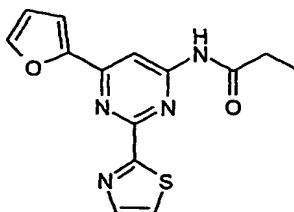
EJEMPLO 116. 6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-ilamina



Obtenido a partir del Intermedio 52 (0.20 g) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 48. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/éter etílico (7:3) como eluyente rindió 6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-ilamina (95 mg, 51%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 5.22 (bs, 2H); 6.56 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.32 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 7.55 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.99 (d, $J=3.0$ Hz, 1H).

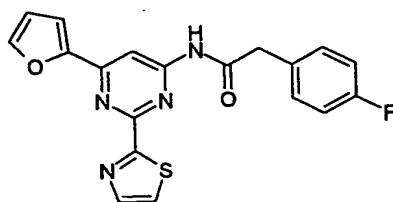
EJEMPLO 117. N-[6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il]propionamida



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 116 (95 mg) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 49. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y acetato de etilo/n-hexano (de 1:1 a acetato de etilo 100%) como eluyente rindió *N*-[6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il]propionamida (68 mg, 58%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.59 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.63 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.02 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 8.24 (bs, 1H); 8.47 (s, 1H).

EJEMPLO 118. 2-(4-Fluorofenil)-*N*-[6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il]acetamida



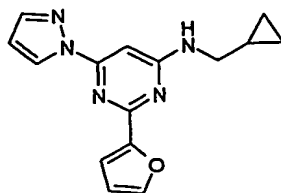
Una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 116 (98 mg, 0.4 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilacetilo (164 μL , 1.20 mmol) en piridina (6 mL) se calentó a 120°C overnight.

El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió cloruro de metileno (20 mL) y la solución se lavó con agua (2x10mL), brine (10mL), y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel, eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (de n-hexano 100% a acetato de etilo/n-hexano 1:1), rindió 2-(4-fluorofenil)-*N*-[6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il]acetamida

(62 mg, 59%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.74 (s, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.07 (t, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.32-7.27 (m, 2H); 7.38 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); 8.00 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 8.22 (bs, 1H); 8.46 (s, 1H).

EJEMPLO 119. *N*-(Ciclopropilmetil)-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina



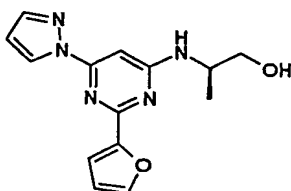
Una solución del Intermedio 5 (0.50 g, 2.03 mmol) y ciclopropilmetilamina (0.43 g, 6.08 mmol) en pentanol (12.5 mL) se calentó a 100°C overnight. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel, eluyendo con cloroformo, rindió *N*-(ciclopropilmetil)-2-(2-furil)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-

5 4-amina (0.55 g, 70%) como un sólido.

m.p.: 100.9-101.7°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 0.27-0.32 (m, 2H); 0.57-0.63 (m, 2H); 1.06-1.18 (m, 1H); 3.24 (bs, 2H); 5.48 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.56 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 120. (2*R*)-2-[[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol



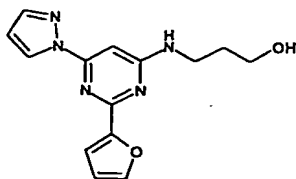
15

Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y (*R*)-2-aminopropanol (189 μL , 2.43 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 95:5) como eluyente rindió (2*R*)-2-[[2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol (88 mg, 76%) como un sólido blanco.

m.p.: 163.0-163.8°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.32 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3.65-3.83 (m, 3H); 4.11 (bs, 1H); 5.27 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 121. 3-[[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol

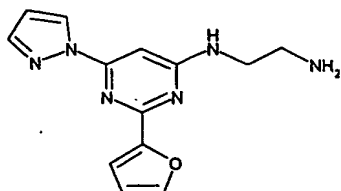


30

Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y 3-amino-1-propanol (93 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 95:5) como eluyente rindió 3-[[2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol (104 mg, 90%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.80-1.86 (m, 2H); 3.70 (bs, 4H); 5.31 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 122. *N*-[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina



El intermedio precursor *tert*-butil 2-[[2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]etilcarbamato se obtuvo a partir del Intermedio 5 (145 mg) y *N*-BOC-etilendiamina (279 μ L, 1.76 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 95:5) como eluyente rindió 351 mg, 80%.

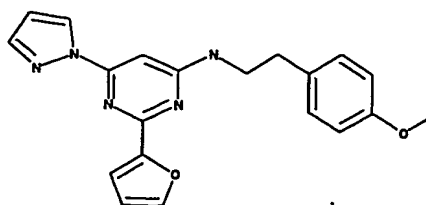
A una solución del intermedio precursor *tert*-butil 2-[[2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]etilcarbamato (0.28 g, 0.76 mmol) en cloroformo (1.7 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0.58 mL, 7.56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le añadió agua (25 mL), carbonato de potasio hasta pH básico, y se extrajo con cloruro de metileno (2x20 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La cristalización del residuo obtenido en éter etílico/éter diisopropílico (1:1) rindió *N*-[2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina (77 mg, 38%) como un sólido blanco.

m.p.: 104.1-105.1°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.99-3.03 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); 3.46-3.50 (m, 2H); 5.69 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.60-7.61 (m, 1H); 7.75-7.76 (m, 1H); 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 123. 2-(2-Furil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

5

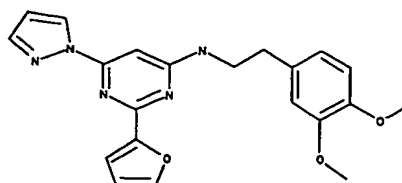


Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y (4-metoxifenil)etilamina (177 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de 10:1 a 2:1) como eluyente rindió 2-(2-furil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (111 mg, 76%) como un aceite.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.65 (bs, 2H); 3.80 (s, 3H); 5.28 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.85-6.88 (m, 2H); 7.15-7.18 (m, 2H); 7.29 (dd, $J=3.3$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.59- 7.60 (m, 1H); 7.76 (d, $J=1.1$ Hz, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 124. N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

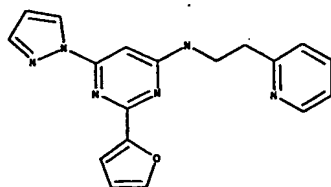
20



Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y (3,4-dimetoxifenil)etilamina (177 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 99:1) como eluyente rindió N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (77 mg, 49%) como un aceite.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.67 (bs, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 5.30 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.75-6.76 (m, 1H); 6.80-6.82 (m, 3H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.60 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.75-7.77 (m, 1H); 8.65 (dd, $J=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 125. 2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]pirimidin-4-amina



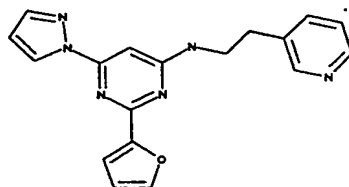
5

Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y 2-(2-aminoetil)piridina (145 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/metanol 8:2) como eluyente rindió 2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]pirimidin-4-amina (86 mg, 64%) como un sólido blanco.

m.p.: 110.2-110.9°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.14 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); 3.88 (bs, 2H); 5.95 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.14-7.20 (m, 2H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.59-7.65 (m, 2H); 7.75-7.76 (m, 1H); 8.56-8.59 (m, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 126. 2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]pirimidin-4-amina



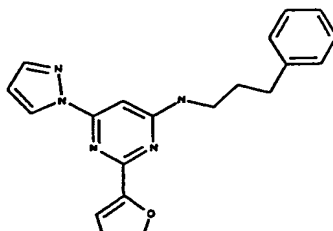
20

Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y 3-(2-aminoetil)piridina (149 mg, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloroformo/metanol (de cloroformo 100% a cloroformo/metanol 100:1) como eluyente rindió 2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]pirimidin-4-amina (94 mg, 70%) como un sólido blanco.

m.p.: 164.0-164.9°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.00 (t, $J=6.9$ Hz, 2H); 3.71-3.75 (m, 2H); 5.30 (s, 1H); 6.48 (s, 1H); 6.55-6.56 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.24-7.30 (m, 3H); 7.57-7.60 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.50-8.53 (m, 2H); 8.65-8.66 (m, 1H).

EJEMPLO 127. 2-(2-Furil)-N-(3-fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina



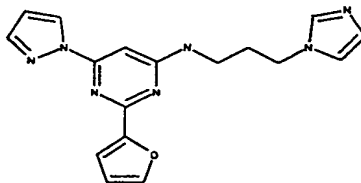
30

5 Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y 3-fenilpropilamina (173 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de 10:1 a 2:1) como eluyente rindió 2-(2-furil)-N-(3-fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (124 mg, 89%) como un sólido blanco.

10 δ (300 MHz, CDCl_3): 2.01 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 2.76 (t, $J=7.5$ Hz, 2H); 3.41 (bs, 2H); 5.34 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.56 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 7.19-7.31 (m, 6H); 7.61 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.65-8.66 (m, 1H)

EJEMPLO 128. 2-(2-Furil)-N-[3-(imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

15



20 Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y 3-(imidazol-1-il)propilamina (145 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de cloruro de metileno 100% a 97:3) como eluyente rindió 2-(2-furil)-N-[3-(imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (122 mg, 90%) como un sólido blanco.

25 δ (300 MHz, CDCl_3): 2.18 (q, $J=6.7$ Hz, 2H); 3.43-3.50 (m, 2H); 4.11 (t, $J=6.7$ Hz, 2H); 5.26 (bs, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.97-6.98 (m, 1H); 7.10-7.11 (m, 1H); 7.30 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.54 (bs, 1H); 7.63 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.76-7.77 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

30

Intermedio 53. 2-(Tiofen-2-il)pirimidina-4,6-diol

Obtenido a partir del Intermedio 13 (1.35 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 2. La cristalización en éter diisopropílico rindió 2-(tiofen-2-il)pirimidina-4,6-diol (0.44 g, 34%) como un sólido amarillo claro.

δ (300 MHz, DMSO): 5.15 (s, 1H); 7.07-7.19 (m, 1H); 7.72-7.78 (m, 1H); 8.00-8.02 (m, 1H).

Intermedio 54. 4,6-Dicloro-2-(tiofen-2-il)pirimidina

Obtenido a partir del Intermedio 53 (0.44 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 3. La cristalización en éter diisopropílico rindió 4,6-dicloro-2-(tiofen-2-il)pirimidina (0.41 g, 78%) como un sólido marrón.

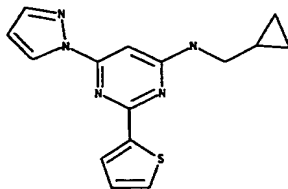
δ (300 MHz, CDCl_3): 7.12-7.20 (m, 2H); 7.54-7.60 (m, 1H); 8.05-8.08 (m, 1H).

Intermedio 55. 4-Cloro-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidina

Obtenido a partir del Intermedio 54 (0.69 g) mediante el procedimiento utilizado en la preparación del Intermedio 5. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y n-hexano/acetato de etilo (de n-hexano 100% a n-hexano/acetato de etilo 3:1) como eluyente rindió 4-cloro-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidina (0.49 g, 68%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 6.56 (s, 1H); 7.16-7.20 (m, 1H); 7.54-7.58 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.08-8.11 (m, 1H); 8.68 (s, 1H).

EJEMPLO 129. N-(Ciclopropilmetil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina

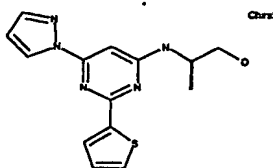


Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y ciclopropilmetilamina (99 μL , 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y n-hexano/acetato de etilo (de 95:5 a 90:10) como eluyente rindió N-(ciclopropilmetil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (98 mg, 87%) como un sólido blanco.

m.p.: 134.6-135.3°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 0.31 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.08-1.18 (m, 1H); 3.27 (bs, 2H); 5.32 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.44 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.75 (bs, 1H); 7.97 (d, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

EJEMPLO 130. (2R)-2-[[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol



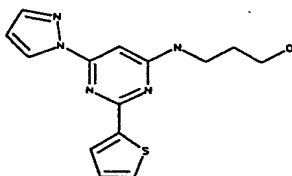
5

Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y (R)-2-aminopropanol (177 μ L, 2.28 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de n-hexano 100% a n-hexano/acetato de etilo 3:2) como eluyente rindió (2R)-2-[[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol (87 mg, 76%) como un sólido blanco.

m.p.: 135.7-136.9°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); 3.66-3.72 (m, 1H); 3.81-3.87 (m, 1H); 4.23 (bs, 1H); 5.15 (bs, 1H); 6.48-6.49 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.14 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H); 7.46 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.76 (m, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H).

EJEMPLO 131. 3-[[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol



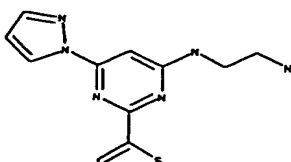
20

Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y 3-amino-1-propanol (87 μ L, 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de n-hexano 100% a n-hexano/acetato de etilo 3:2) como eluyente rindió 3-[[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol (94 mg, 82%) como un sólido blanco.

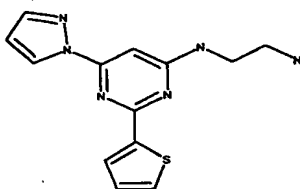
m.p.: 129.9-130.8°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.87 (q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.73 (bs, 5H); 5.30 (s, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 132. N-(2-Aminoetil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]amina



35



5

Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y N-BOC-etilendiamina (180 μ L, 1.14 mmol) mediante el procedimiento de síntesis utilizado en el Ejemplo 122.

La purificación del producto final mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol/ NH_4OH (95:2.5:2.5) como eluyente rindió *N*-(2-aminoetil)-*N*-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]amina (86 mg, 47%) como un sólido.

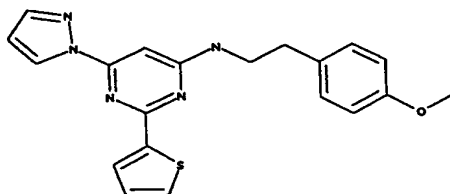
10

m.p.: 146.6-147.1°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): .01 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.50 (bs, 2H); 5.59 (bs, 1H); 6.46-6.48 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 7.11-7.15 (m, 1H); 7.45 (dt, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 7.75-7.76 (m, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

15

EJEMPLO 133. *N*-[2-(4-Metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina



20

Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y (4-metoxifenil)etilamina (166 μ L, 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de n-hexano 100% a n-hexano/acetato de etilo 4:1) como eluyente rindió *N*-[2-(4-metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (121 mg, 84%) como un sólido blanco.

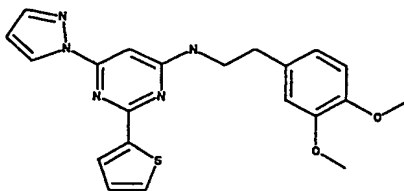
25

m.p.: 99.6-100.4°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.67 (bs, 2H); 3.81 (m, 3H); 5.12 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.87 (dt, $J_1=4.4$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 2H); 7.11-7.26 (m, 3H); 7.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

30

EJEMPLO 134. *N*-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina

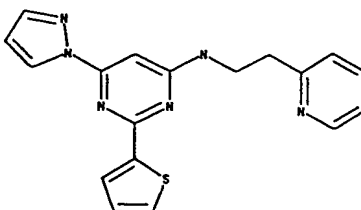


Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y (3,4-dimetoxifenil)etilamina (192 μ L, 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de 85:15 a 70:30) como eluyente rindió *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (117 mg, 76%) como un sólido.

m.p.: 116.2-117.3°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.93 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.70 (bs, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.89 (m, 3H); 5.16 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.77-6.85 (m, 4H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 135. 6-(Pirazol-1-il)-*N*-[2-(piridin-2-il)etil]-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina

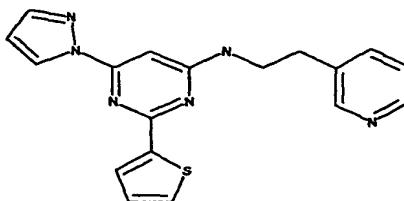


Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y 2-(2-aminoetil)piridina (137 μ L, 1.22 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de n-hexano 100% a n-hexano/acetato de etilo 2:3) como eluyente rindió 6-(pirazol-1-il)-*N*-[2-(piridin-2-il)etil]-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (58 mg, 44%) como un sólido blanco.

m.p.: 132.9-133.6°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.16 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); 3.90 (bs, 2H); 5.88 (t, $J=5.2$ Hz, 1H); 6.46 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 7.11-7.21 (m, 3H); 7.44 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.63 (dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); 7.74-7.75 (m, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H) 8.58 (m, 1H) 8.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

EJEMPLO 136. 6-(Pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina



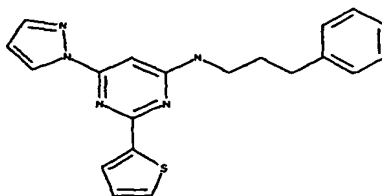
5

Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y 3-(2-aminoetil)piridina (139 mg, 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de 1:1 a acetato de etilo 100%) como eluyente rindió 6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (106 mg, 80%) como un sólido blanco.

m.p.: 159.0-160.5°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.02 (t, $J=7.14$ Hz, 2 H) 3.75 (m, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 6.48 (m, $J=2.75$, 1.65 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.14 (dd, $J=5.08$, 3.71 Hz, 1 H) 7.25 (dd, $J=4.53$, 0.69 Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=4.81$, 0.69 Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=4.94$, 1.37 Hz, 1 H) 7.59 (m, $J=7.69$, 1.65, 0.55 Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=1.51$, 0.69 Hz, 1 H) 7.99 (dd, $J=3.71$, 1.24 Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.67$, 1.65 Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=1.65$ Hz, 1 H) 8.67 (dd, $J=2.75$, 0.82 Hz, 1 H)

EJEMPLO 137. N-(3-Fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina

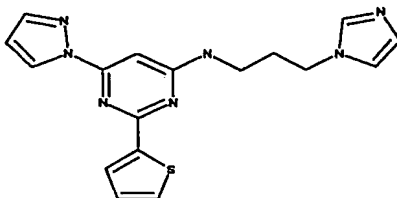


Obtenido a partir del Intermedio 55 (100 mg) y 3-fenilpropilamina (162 μL , 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y n-hexano/acetato de etilo (de 95:5 a 90:10) como eluyente rindió N-(3-fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (98 mg, 72%) como un sólido blanco.

m.p.: 83.6-84.5°C.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.02 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 2.76 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); 3.44 (bs, 2H); 5.17 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.22-7.31 (m, 6H); 7.45 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.95 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 138. N-[3-(Imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina



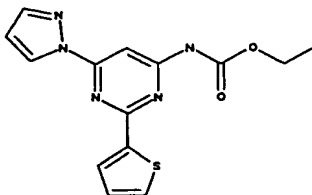
5

Obtenido a partir del Intermedio 5 (100 mg) y 3-(imidazol-1-il)propilamina (136 μ L, 1.14 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 119. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (97:3) como eluyente rindió N-[3-(imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina (130 mg, 98%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.46-3.54 (m, 2H); 4.11 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 5.14 (bs, 1H); 6.48 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.97 (t, $J=1.2$ Hz, 1H); 7.10 (t, $J=1.2$ Hz, 1H); 7.14 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H); 7.47 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

15

EJEMPLO 139. Etil 6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilcarbamato



20

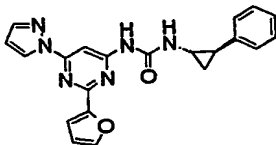
Una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 56 (0.37 g, 1.52 mmol), dietil pirocarbonato (246 μ L, 1.67 mmol) y dimetilaminopiridina (50 mg, 0.41 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se calentó a 45°C overnight. La reacción se vertió sobre agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x25 mL), brine (25 mL), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel, empleando n-hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente rindió etil 6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilcarbamato (34 mg, 7%) como un sólido blanco.

30

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 4.31 (d, $J=7.0$ Hz, 2H); 6.50 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.6$ Hz,

1H); 7.52 (bs, 1H); 7.80 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.99 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

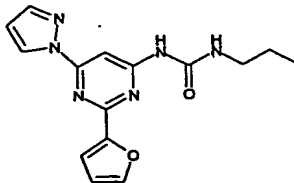
EJEMPLO 140. 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(2-fenil-ciclopropil)urea



A una solución enfriada a -78°C del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g, 0.97 mmol) en THF anhidro (14 mL) se añadieron lentamente 0.78 mL de n-butilitio (solución 2.5 M en hexano). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y a continuación se añadió lentamente una solución de fenilciclopropilisocianato (0.22 mg, 1.40 mmol) en THF anhidro (2 mL). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (15 mL) y la fase orgánica se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se lavó con brine (2x20 mL), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel, empleando cloruro de metileno/metanol (99:1) como eluyente, seguida de una purificación HPLC semi-preparativa rindió 1-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(2-fenil-ciclopropil)urea (150 mg, 40%) como un sólido blanco.

δ (400 MHz, DMSO): 1.18-1.32 (m, 1H); 2.05-2.12 (m, 1H); 2.81-2.88 (m, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.76 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.14-7.22 (m, 3H); 7.26-7.31 (m, 2H); 7.44 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.75 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 9.96 (bs, 1H).

EJEMPLO 141. 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-propilurea

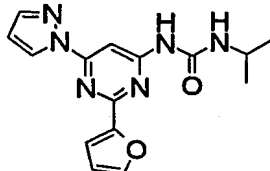


Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g) y propilisocianato (0.12 g, 1.40 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 140. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (99:1) como eluyente rindió 1-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-propilurea (68 mg, 20%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 1.53 (h, $J=7.4$ Hz, 2 H); 3.18 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.65 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.75 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.44 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.86 (bs, 1H); 7.92 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.75 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 9.97 (bs, 1 H).

5

EJEMPLO 142. 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-isopropilurea



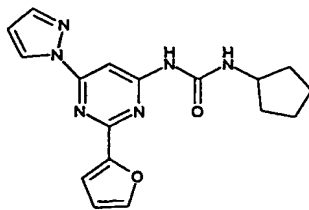
10

Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g) e isopropilisocianato (0.12 g, 1.40 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 140. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (99:1) como eluyente rindió 1-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-isopropilurea (147 mg, 48%) como un sólido blanco.

δ (400 MHz, DMSO): 1.19 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); 3.84 (h, $J=6.7$ Hz, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.42 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.75 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 9.87 (s, 1 H).

20

EJEMPLO 143. 1-Ciclopentil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea



25

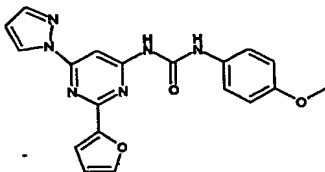
Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g) y ciclopentilisocianato (0.16 g, 1.40 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 140. La purificación mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (99:1) como eluyente rindió 1-ciclopentil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea (125 mg, 38%) como un sólido blanco.

δ (300 MHz, DMSO): 1.42-1.54 (m, 2H); 1.55-1.66 (m, 2H); 1.67-1.75 (m, 2H); 1.84-1.96 (m, 2H); 3.99-4.09 (m, 1H); 6.65 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.76 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.92 (d, $J=1.1$ Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.75 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 9.89 (s, 1H).

35

EJEMPLO 144. 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(4-metoxifenil)urea

5

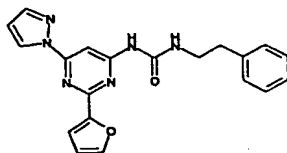


Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g) y 4-
10 metoxifenilisocianato (0.21 g, 1.40 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el
Ejemplo 140. La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de
metileno/metanol (98:2) como eluyente rindió 1-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-
3-(4-metoxifenil)urea (82 mg, 22%) como un sólido blanco.

δ (400 MHz, DMSO): 3.75 (s, 3H); 6.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.78 (dd,
15 $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.93-7.0 (m, 2H); 7.46-7.52 (m, 3H); 7.89 (s, 1H); 7.94 (s, 1H);
8.03 (s, 1H); 8.78 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 10.13 (s, 1H); 10.17 (bs, 1H).

EJEMPLO 145. 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenetilurea

20

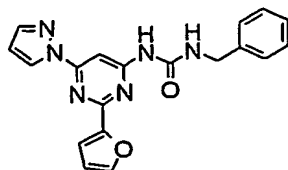


Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g) y fenetilisocianato
(0.21 g, 1.40 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 140. La purificación
25 mediante cromatografía en columna de sílica gel y cloruro de metileno/metanol (99:1)
como eluyente rindió 1-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenetilurea (35 mg,
10%) como un sólido blanco.

δ (400 MHz, DMSO): 2.83 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 6.64 (dd, $J_1=2.7$
Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.72 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.26-7.34
30 (m, 5H); 7.64 (bs, 1H); 7.90-7.92 (m, 2H); 7.93-7.95 (m, 1H); 8.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 9.98
(bs, 1H).

EJEMPLO 146. 1-Bencil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea

35



Obtenido a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (0.22 g) y bencilisocianato (0.19 g, 1.40 mmol) mediante el procedimiento utilizado en el Ejemplo 140. La purificación
5 mediante cromatografía en columna de silica gel y cloruro de metileno/metanol (de 99:1 a 85:5) como eluyente, seguida de una purificación HPLC semi-preparativa rindió 1-bencil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea (10 mg, 3%) como un sólido blanco.

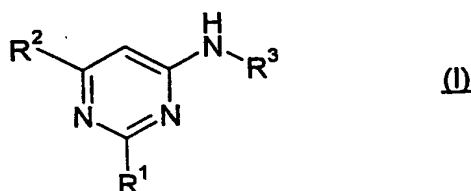
EM (M⁺): 360.

5
10
15
20
25
30
35
40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



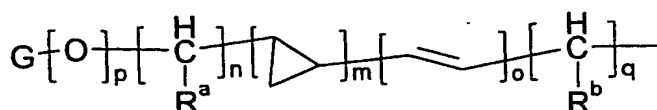
en la que

10 R¹ y R² representan, independientemente, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido
opcionalmente, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, lineal o ramificado, sustituido
opcionalmente, -SH, alquiltio inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, ciano,
15 -NR'R'', -CO₂R', en las que R' y R'' representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido
opcionalmente o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cíclico;

R³ representa un grupo seleccionado entre -COR⁴, -CON(R⁴)R⁵, -COOR⁴ y -R⁴.

20 en los que R⁴ representa un grupo seleccionado entre:

- átomos de hidrógeno,
- un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, que está sustituido
opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos
cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o
25 dialquilamino, alcóxialquilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo y nitrilo;
- un grupo de fórmula:



30

en la que:

m, o y p son, independientemente, 0 o 1;

n y q se seleccionan, independientemente, entre enteros de 0 a 6;

R^a y R^b son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

G es un grupo seleccionado entre grupos cicloalquilo, arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos alquilo inferior, cicloalquilo, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo y nitrilo;

y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, cicloalquilo o bencilo; o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado que está sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo inferior, cicloalquilo o bencilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea 2,6-dipiridin-4-ilpirimidin-4-amina.

15

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^1 representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

20

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos furilo, tienilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

25

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos pirazolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, imidazolilo y triazolilo; dicho grupo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

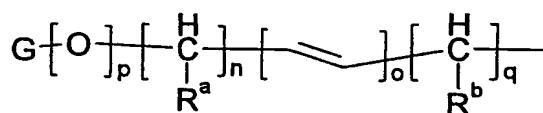
30

35

5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos pirazolilo, furilo, tiazolilo, piridilo, tienilo y triazolilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^4 representa un grupo seleccionado entre:

- átomos de hidrógeno,
- un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno;
- un grupo de fórmula:



15 en el que:

o y p son, independientemente, 0 o 1;

n y q se seleccionan, independientemente, entre enteros de 0 a 6;

R^a y R^b son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

20 G es un grupo seleccionado entre grupos cicloalquilo, arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos alcoxi inferior;

y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

25 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^4 representa un grupo seleccionado entre:

- átomos de hidrógeno,
- un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno;
- un grupo seleccionado entre grupos cicloalquilalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, fenoxialquilo y heteroariloxialquilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos alcoxi inferior;

y R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R¹ es un grupo 2-furilo y R² es un grupo pirazolilo que está sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo inferior.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida

10 N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]isobutiramida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]terc-butiramida

[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico

[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclobutanocarboxílico

15 [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclohexanocarboxílico

3-Ciclopentil-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)-acetamida

2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenil-propionamida

20 [2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il) pirimidin-4-il]amida del ácido E-2-fenilciclopropanocarboxílico

3,3,3-Trifluoro-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-2-metil-3-fenilpropionamida

25 N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi-propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il)-propionamida

N-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) acetamida

E-3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acrilamida

2-(Furan-2-il)-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina

30 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida

N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] propionamida

N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] isobutiramida

N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il] terc-butiramida

35 [6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico

- 3-Ciclopentil-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida
2-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]acetamida
- 5 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenil propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida
3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
- 10 N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-3-fenoxi propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(furan-2-il)-pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il)propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(4-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il] propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
- 15 N-[2-(Furan-2-il)-6-(3-metilpirazol-1-il)-pirimidin-4-il] propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(3- trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il amina
N-[2-(Furan-2-il)-6-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
- 20 2-(Furan-2-il)-6-[[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[2-(Furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
3,3,3-Trifluoro-N-[2-(furan-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]-propionamida
2-(5-Bromofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
- 25 N-[2-(5-Bromofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(5-Clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(5-Clorofuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(5-Metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(5-Metilfuran-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
- 30 N-[2-(Furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(Furan-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]amida
6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
- 35 3-Ciclopentil-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida

- 3-Fenil-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
3,3,3-Trifluoro-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
3-Fenossi-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
5 N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-2-(piridin-3-il) acetamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3-(piridin-3-il) propionamida
E-3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]acrilamida
6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] acetamida
10 N-[6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida
2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[2-(Tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
15 3,3,3-Trifluoro-N-[2-(tiofen-2-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[2-(3-Metiltiofen-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(Furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
20 3,3,3-Trifluoro-N-[6-(furan-2-il)-2-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(furan-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida
6-(Furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
25 N-[6-(Furan-2-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il] propionamida
30 N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida.
2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] propionamida
35 N-[2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)acetamida

- 2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(Pirazol-1-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
5 2-(3-Metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
N-[2-(3-metilpiridin-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]acetamida
N-[6-(Pirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
10 6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] acetamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il] propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]-3,3,3-trifluoropropionamida
2-(Piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamina
15 3,3,3-Trifluoro-N-[2-(piridin-3-il)-6-([1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il] propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]propionamida
N-[6-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina
20 6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]propionamida
6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-ilamina
N-[6-(Furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il]propionamida
2-(4-Fluorofenil)-N-[6-(furan-2-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-il] acetamida
25 N-(Ciclopropilmetil)-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
(2R)-2-[[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
3-[[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
N-[2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina
2-(2-Furil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
30 N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-2-(2-furil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-6-(pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-N-(3-fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
2-(2-Furil)-N-[3-(imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
35 N-(Ciclopropilmetil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina

- (2R)-2-[[6-(Pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
3-[[6-(Pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol
N-(2-Aminoetil)-N-[6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-il]amina
N-[2-(4-Metoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
5 N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
6-(Pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
6-(Pirazol-1-il)-N-[2-(piridin-3-il)etil]-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
N-(3-Fenilpropil)-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
N-[3-(Imidazol-1-il)propil]-6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-amina
10 Etil 6-(pirazol-1-il)-2-(tien-2-il)pirimidin-4-ilcarbamato
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(2-fenil-ciclopropil)urea
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-propilurea
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-isopropilurea
1-Ciclopentil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea
15 1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-(4-metoxi-fenil)urea
1-[2-(Furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]-3-fenetilurea
1-Bencil-3-[2-(furan-2-il)-6-(pirazol-1-il)pirimidin-4-il]urea

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en el
20 tratamiento de una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por
antagonismo de un receptor de la adenosina.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 para usar en el tratamiento de una
enfermedad o afección patológica en el que la enfermedad o afección patológica es
25 isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo, asma, daños de reperfusión
miocárdial, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis
por escleroderma, otras enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias
intestinales, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de
Huntington, distonias tales como el síndrome de las piernas inquietas, disquinesias tales
30 como las causadas por el uso prolongado de medicamentos dopaminérgicos o
neurolepticos o trastornos del sueño.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en el
tratamiento de una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por
35 antagonismo del receptor A_{2A} de la adenosina.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica en el que la enfermedad o afección patológica es isquemia, arritmia supraventricular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de
5 Huntington, distonias tales como el síndrome de las piernas inquietas, disquinesias tales como las causadas por el uso prolongado de medicamentos dopaminérgicos o neurolépticos o trastornos del sueño.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido
10 en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por antagonismo de un receptor de adenosina.
16. Uso de un compuesto según la reivindicación 15 en el que la enfermedad o afección patológica es isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo, asma, daños
20 de reperfusión miocárdial, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis por escleroderma, otras enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonias tales como el el síndrome de las piernas inquietas, disquinesias tales como las causadas por el uso prolongado de medicamentos
25 dopaminérgicos o neurolépticos o trastornos del sueño.
17. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por antagonismo del receptor A_{2A} de la
30 adenosina
18. Uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o afección patológica es isquemia, arritmia supraventricular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonias tales como el síndrome de las piernas inquietas, disquinesias tales
35 como las causadas por el uso prolongado de medicamentos dopaminérgicos o

neurolépticos o trastornos del sueño.

19. Un producto de combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y otro compuesto seleccionado de (a) L-DOPA, (b) antagonistas de la dopamina, (c) inhibidores de la dopamina decarboxilasa, (d) inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa y (e) inhibidores de la monoamino oxidasa para su uso simultáneo, separado o secuencial.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/US04/041970

International filing date: 14 December 2004 (14.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES
Number: P2000302951
Filing date: 15 December 2003 (15.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 15 February 2005 (15.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.